

Aus der Klinik für Innere Medizin IV
– Nieren- und Hochdruckkrankheiten –
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. D. Fliser

**Sind renale Widerstandsindices
nierenspezifische Ultraschallmarker?
– Detektion der linksventrikulären diastolischen
Dysfunktion als weiteren extrarenalen Einflussfaktor –**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2011

vorgelegt von
Anja Weihrauch
geboren am 24.09.1983 in Berlin

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
1 Zusammenfassung	10
1.1 Zusammenfassung	10
1.2 Summary	12
2 Einleitung	14
2.1 Hypothesen	16
3 Material und Methoden	17
3.1 Patienten	17
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	17
3.2 Studienablauf	18
3.2.1 Blutentnahme und Spontanurinabgabe	18
3.2.2 Erfassung des kardiovaskulären Risikoprofils	18
3.3 Sonographische Untersuchungen	19
3.3.1 Duplexsonographische Parameter der Nieren und Milz	19
3.3.2 Messung der Intima-Media-Dicke	20
3.3.3 Erfassung linksventrikulärer Parameter mittels Echokardiographie . .	21
3.4 Datenanalyse	24
4 Ergebnisse	26
4.1 Patientencharakteristik	26
4.2 Nephrologisches Profil	29
4.3 Kardiovaskuläre Komorbidität	30
4.4 RRI und Nierenfunktion	30

4.5	RRI, kardiovaskuläre Risikofaktoren und subklinische Marker der Atherosklero- rose	32
4.6	RRI und echokardiographische Parameter	34
4.7	Einseitige Varianzanalyse von E/e'_{mean}	38
4.8	Multiple Regressionsanalyse	39
4.9	Ereignisfreies Überleben während der Nachbeobachtungszeit	40
5	Diskussion	42
5.1	RRI als Marker renaler und systemischer Veränderungen	42
5.2	RRI als Ausdruck einer kardialen Endorganschädigung	44
5.2.1	Kardiales Remodeling bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung	45
5.2.2	Echokardiographische Parameter einer diastolischen Dysfunktion . .	45
5.2.3	RRI und diastolische Dysfunktion	48
5.3	Renale Widerstandsindices als Prognosemarker bei CKD	50
5.4	DI-RISK als Korrekturgröße extrarenaler Störfaktoren	54
5.5	Limitationen	57
5.6	Schlussfolgerung und Ausblick	57
	Literaturverzeichnis	59
	Danksagung	70
	Publikationen	71
	Lebenslauf	72
	Anhang	74

Abkürzungsverzeichnis

A	Maximalgeschwindigkeit der spätdiastolischen aktiven Ventrikelfüllung
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ADPKD	Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung
ASE	American Society of Echocardiography
B	Regressionskoeffizient
BMI	Body-Mass-Index
CKD	chronic kidney disease
CRP	C-reaktives Protein
DT	deceleration time
DTI	doppler tissue imaging
E	Maximalgeschwindigkeit der frühdiaastolischen passiven Ventrikelfüllung
e' _{lat}	Frühdiaastolische Maximalgeschwindigkeit des lateralen Mitralanulus
e' _{mean}	Mittelwert aus e' _{lat} und e' _{sept}
e' _{sept}	Frühdiaastolische Maximalgeschwindigkeit des septalen Mitralanulus
EAE	European Association of Echocardiography
EDV	end-diastolic velocity
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ESC	European Society of Cardiology
FS	fractional shortening
HFNEF	heart failure with normal left ventricular ejection fraction
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
IMT	intima media thickness
IVSd	Intraventrikuläre Septumdicke, enddiastolisch
IVSs	Intraventrikuläre Septumdicke, systolisch
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KOF	Körperoberfläche
LA	linksatrial

LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LV	linksventrikulär
LVDd	Linksventrikulärer Diameter, enddiastolisch
LVDs	Linksventrikulärer Diameter, systolisch
LVMl	left ventricular mass index
LVPWd	Linksventrikuläre posteriore Wanddicke, enddiastolisch
LVPWs	Linksventrikuläre posteriore Wanddicke, systolisch
M-Mode	time motion mode
MHz	megahertz
n	Anzahl
p	Signifikanzniveau
PSV	peak systolic velocity
PW-Doppler ...	pulsed wave doppler
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RR _{diast}	diastolischer Blutdruck
RR _{mean}	mittlerer Blutdruck
RR _{syst}	systolischer Blutdruck
RWT	relative wall thickness
SD	Standarddeviation
SE	Standardfehler
WHO	World Health Organization
zw.	zwischen

Abbildungsverzeichnis

1	Exemplarische Messung des renalen Widerstandsindex (RRI)	20
2	Exemplarische Messung des lienalen Widerstandsindex (SRI)	20
3	Exemplarische Messung der IMT	21
4	Mitralklappenprofil (PW-Doppler)	23
5	Gewebedoppleranalyse des Mitralanulus	24
6	Nephrologisches Profil	29
7	Zusammensetzung der Studienkohorte nach KDOQI-Stadien	30
8	Korrelation zwischen RRI und eGFR	31
9	Korrelation zwischen DI-RISK und eGFR	31
10	Korrelation zwischen RRI und Lebensalter	32
11	Korrelation zwischen RRI und Pulsdruck	33
12	Korrelation zwischen RRI und IMT	33
13	Korrelation zwischen RRI und der E/e' mean Ratio	35
14	Korrelation zwischen RRI und dem linksatrialen Volumenindex (LAVI) . . .	35
15	Korrelation zwischen RRI und der relativen Wanddicke (RWT)	37
16	Korrelation zwischen RRI und des linksventrikulären Masseindex (LVMI) . .	37
17	Kaplan-Meier-Analyse: renales Überleben bei Stratifizierung nach RRI . . .	40
18	Kaplan-Meier-Analyse: renales Überleben bei Stratifizierung nach DI-RISK .	41

Tabellenverzeichnis

1	Einschlusskriterien nach K/DOQI-Stadien	18
2	Allgemeine Patientencharakteristik	27
3	Patientencharakteristik – echokardiographische Parameter	28
4	Korrelation von RRI/DI-RISK und stetigen kardiovaskuläre Risikofaktoren .	34
5	Korrelation von RRI/DI-RISK und stetigen echokardiographischen Parametern	36
6	Einseitige Variananalyse von E/e'_{mean}	38
7	Multiple Regressionsanalyse	39
8	Kohortenstudien: Prädiktiver Wert der RRI	55

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Sind renale Widerstandsindices nierenspezifische Ultraschallparameter?

Detektion der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion als weiteren extrarenalen Einflussfaktor

Hintergrund

Sonographisch bestimmte renale Widerstandsindices („renal resistive indices“, RRI) werden einerseits als unabhängige Prognosemarker für die Progredienz einer chronischen Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD) diskutiert, sind jedoch andererseits Ausdruck systemischer atherosklerotischer Veränderungen. So korrelieren die RRI mit der Intima-Media-Dicke („intima media thickness“, IMT) der Aa. carotides communes und dem Pulsdruck als Marker der Gefäßsteifigkeit. Weiterhin sind sie mit einer linksventrikulären Hypertrophie assoziiert. Da eine erhöhte Gefäßsteifigkeit sowie eine linksventrikuläre Hypertrophie in einer linksventrikulären diastolischen Funktionsstörung münden können, überprüfen wir die Hypothese, dass in einer Kohorte von CKD Patienten die diastolische Dysfunktion eine weitere extrarenale Einflussgröße auf renale Widerstandsindices darstellt. Weiterhin überprüfen wir, ob die Berechnung der Differenz aus renalen und lienalen Widerstandsindices („difference of resistive indices of spleen and kidney“, DI-RISK) erlaubt, extrarenale Störgrößen rechnerisch zu eliminieren und somit eine organspezifischere Aussage hinsichtlich der renalen Prognose zuzulassen.

Methoden

In einer longitudinalen Kohortenstudie rekrutierten wir 195 Patienten im CKD Stadium I – V, bei welchen duplexsonographisch renale und lienale Widerstandsindices bestimmt wurden. Zur Abschätzung der diastolischen Funktion erfolgte die echokardiographische Messung des linksatrialen Volumenindex („left atrial volume index“, LAVI) und der E/e' Ratio mittels Gewebedoppler. Darüber hinaus wurden als extrarenale Marker die IMT gemessen und der Pulsdruck erfasst. Zur Korrektur des Einflusses systemischer Störvariablen auf die RRI wurde aus der Differenz der Widerstandsindices von Nieren (RRI) und Milz („splenic resistive index“,

SRI) der DI-RISK berechnet. Die Nierenfunktion wurde mit Hilfe der eGFR („estimated glomerular filtration rate“, eGFR) nach MDRD-Formel abgeschätzt. Es erfolgte eine strukturierte Nachbeobachtung von durchschnittlich $1,8 \pm 0,5$ Jahren, wobei das Auftreten der kombinierten Endpunkte Dialysepflichtigkeit oder Tod erfasst wurde. Für die Kaplan-Meier-Analyse wurden die Patienten entsprechend der Grenzwerte $\text{RRI} = 80$ und $\text{DI-RISK} = 13$ stratifiziert.

Ergebnisse

Zunächst beobachteten wir in Einklang mit früheren Arbeiten eine signifikante Assoziation zwischen RRI und eGFR ($r = -0,358$; $p < 0,001$) einerseits, IMT ($r = 0,506$; $p < 0,001$), Pulsdruck ($r = 0,578$; $p < 0,001$), Alter ($r = 0,661$; $p < 0,001$) und Herzfrequenz ($r = -0,187$; $p = 0,010$) andererseits. Renale Widerstandsindices korrelierten signifikant mit der E/e' Ratio ($r = 0,468$; $p < 0,001$) und dem LAVI ($r = 0,300$; $p < 0,001$) als echokardiographische Parameter der diastolischen Dysfunktion. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Korrektur für Alter, Pulsdruck, IMT, Herzfrequenz und eGFR bestehen. Der DI-RISK zeigte ebenso wie die renalen Widerstandsindices eine signifikante Assoziation mit der eGFR ($r = -0,247$; $p < 0,001$), die auch in der multivariaten Regressionsanalyse bestehen blieb. Im Gegensatz zu den renalen Widerstandsindices ließ sich jedoch keine Korrelation mit kardiovaskulären Risikofaktoren, IMT oder echokardiographischen Parametern nachweisen. Ein $\text{RRI} \geq 80$ und ein $\text{DI-RISK} \geq 13$ erwiesen sich in der Nachbeobachtungszeit als Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt Dialysepflichtigkeit oder Tod.

Schlussfolgerung

Wir konnten Marker der diastolischen Dysfunktion als weitere extrarenale Einflussfaktoren der renalen Widerstandsindices charakterisieren. Diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass renale Widerstandsindices nicht als nierenspezifische Parameter betrachtet werden sollten, während der DI-RISK einen organspezifischeren Messparameter darstellen könnte. Darüber hinaus weisen erste Nachbeobachtungsdaten auf eine prognostische Bedeutung erhöhter DI-RISK-Werte als Prädiktoren des Endpunktes Dialysepflichtigkeit oder Tod. Das fortlaufende Follow-Up dieser Patientenkohorte wird zeigen, ob der DI-RISK auch langfristig zur renalen Prognoseabschätzung bei CKD Patienten herangezogen werden kann.

1.2 Summary

Are renal resistive indices kidney-specific ultrasound markers?

Detection of left ventricular diastolic dysfunction as a further extrarenal confounder

Background

Ultrasound renal resistive indices (RRI) are discussed as independent predictors for progression of chronic kidney disease (CKD). However, they also mirror systemic atherosclerosis. Accordingly, they correlate with carotid intima media thickness (IMT) and with pulse pressure as a marker of arterial stiffness. Furthermore, RRI are associated with left ventricular hypertrophy. Since increased arterial stiffness and left ventricular hypertrophy are leading causes of impaired left ventricular diastolic function we tested the hypothesis that diastolic dysfunction might represent a further extrarenal factor affecting renal resistive indices in patients with chronic kidney disease. In addition, we tested whether the difference of resistive indices in spleen and kidney (DI-RISK) allows us to eliminate extrarenal factors on RRI in order to gain more specific information on kidney damage.

Methods

We recruited 195 patients with CKD stage I – V in a prospective cohort study. Renal (RRI) and splenic (SRI) resistive indices were measured. Left atrial volume index (LAVI) and tissue doppler E/e' ratio provided assessment of diastolic function. IMT and pulse pressure as extrarenal markers were measured. Finally, the DI-RISK was calculated in order to adjust the RRI for extrarenal factors. For assessing kidney function estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by MDRD equation. Patients were followed for $1,8 \pm 0,5$ years and the occurrence of the combined end point – defined as dialysis treatment or death – was recorded. For Kaplan-Meier analyses, patients were stratified according to threshold values of 80 (RRI) or 13 (DI-RISK), respectively.

Results

RRI were significantly associated with eGFR ($r = -0.358$; $p < 0.001$), IMT ($r = 0.506$; $p < 0.001$), pulse pressure ($r = 0.578$; $p < 0.001$), age ($r = 0.661$; $p < 0.001$) and heart rate ($r = -0.187$; $p = 0.010$) which is consistent with previous studies. Moreover, RRI correlate significantly with E/e' ratio ($r = 0.468$; $p < 0.001$) and LAVI ($r = 0.300$; $p < 0.001$) as measures

of diastolic dysfunction. The association remained significant after adjustment for age, pulse pressure, IMT, heart rate and eGFR. DI-RISK is selectively associated with eGFR in univariate ($r = -0.247$; $p < 0.001$) and in multivariate regression analysis. However, in contrast to renal resistive indices DI-RISK did not show any association with cardiovascular risk factors, IMT or echocardiographic parameters. During follow-up, $RRI \geq 80$ and $DI-RISK \geq 13$ both predicted the combined end point.

Conclusion

We characterize diastolic dysfunction as an additional extrarenal factor that affects renal resistive indices. This supports the hypothesis that renal resistive indices should not be regarded as kidney-specific parameters whereas the DI-RISK might become a more organ-specific ultrasound marker. Furthermore, first follow-up data suggest the prognostic value of increased DI-RISK values as a predictor for the combined end point, defined as dialysis treatment and death. The ongoing follow-up of this patient cohort will have to reveal how far the DI-RISK predicts long-term renal outcome in CKD patients.

2 Einleitung

Die chronische Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD) zählt mit ihrer Vielzahl an Begleit- und Folgeerkrankungen aufgrund des demographischen Wandels zu den wachsenden medizinischen und gesundheitspolitischen Herausforderungen.⁷⁶

So stellt die chronische Nierenerkrankung nicht nur einen enormen Leidensdruck für die Betroffenen dar, sondern führt darüber hinaus zu einem immensen Kostendruck auf das Gesundheitssystem.¹²

Die hohe Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung von 10 – 13 % in der Allgemeinbevölkerung^{13,28} einerseits, die hohe kardiovaskuläre Morbidität^{5,14,22,25,57,72,77} und Mortalität^{6,20,22,25,31,47,73,84} andererseits, lassen einen hohen Bedarf an geeigneten Strategien von Screening, Prophylaxe und Therapie erkennen. Selbst eine nur geringe Einschränkung der Nierenfunktion ist in der Allgemeinbevölkerung als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse beschrieben.^{6,22,25,31,43}

Zudem konnte ein bedeutender Zusammenhang zwischen der chronischen Niereninsuffizienz und einer systolischen und diastolischen Dysfunktion beobachtet werden.^{7,10,32,36,55,77,79} Dabei spielen drei Mechanismen hinsichtlich der Inzidenz einer Herzinsuffizienz bei CKD Patienten die größte Rolle: kardiale Volumen- bzw. Druckbelastung sowie CKD assoziierte nicht-hämodynamische Faktoren.³² Diese eng verknüpften Zusammenhänge zwischen Herz- und Nierenerkrankungen wurden inzwischen als kardiorenales Syndrom definiert.⁷⁴ Insgesamt ist das Risiko von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, vor Eintritt der terminalen Nierenerkrankung einem kardiovaskulären Ereignis zu erliegen, größer als das Risiko der Dialysepflichtigkeit.^{14,20,36,40,53,78}

Obwohl die Langzeitprognose chronisch nierenkranker Patienten somit zu einem großen Anteil von ihrem kardiovaskulären Risikoprofil bestimmt wird, ist eine selektive renale Prognoseabschätzung nicht minder bedeutend. Große epidemiologische Studien fokussierten bislang auf das Ausmaß einer Proteinurie, das Ausmaß der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate und die arterielle Hypertonie als klinische Marker für eine Progression der Nierenerkrankung.^{29,36,40,63}

In diversen kleineren prospektiven Kohortenstudien wurden duplexsonographisch bestimm-

te renale Widerstandsindices ("renal resistive indices", RRI) als unabhängige Prognosemarker für die Progredienz einer chronischen Nierenerkrankung diskutiert.^{34,37,58,62,65,68,80,82} Darüber hinaus sind RRI mit dem Transplantatüberleben nach Nierentransplantation⁶⁹ und dem Therapieerfolg einer Intervention von Nierenarterienstenosen verknüpft.⁶⁷ Vor diesem Hintergrund wurden sonographische Widerstandsindices häufig unkritisch als spezifische Marker der Nierenperfusion und organspezifischer Läsionen betrachtet.

Dennoch konnte in mehreren Arbeiten an CKD Patienten gezeigt werden, dass ein direkter Zusammenhang zwischen RRI und systemischen atherosklerotischen Gefäßveränderungen besteht. Demnach sind renale Widerstandsindices eine komplexe physiologische Größe, die von arterieller Compliance, Pulsatility und parenchymalem Gefäßwiderstand abhängig ist und daher nicht nur lokal-renale, sondern auch systemische vaskuläre Veränderungen widerspiegeln.³⁰ Sie korrelieren mit extrarenalen Markern der systemischen Atherosklerose wie der Intima-Media-Dicke (IMT) und Markern der Gefäßsteifigkeit wie dem Pulsdruck.³⁰

Aufgrund dieser Zusammenhänge erscheint verständlich, dass darüber hinaus eine Assoziation zwischen erhöhten Widerstandsindices und echokardiographischen Markern einer linksventrikulären Schädigung wie einer linksventrikulärer Hypertrophie in Kohorten aus Hypertonikern erkannt wurde.^{4,66,83} Ein erhöhter Pulsdruck als Ausdruck einer erhöhten Gefäßsteifigkeit und eine linksventrikuläre Hypertrophie können in einer linksventrikulären diastolischen Funktionsstörung münden.^{18,49} Aufgrund der gleichzeitigen Assoziation von Gefäßsteifigkeit und linksventrikulärer Hypertrophie mit den duplexsonographischen Widerstandsindices wundert es nicht, dass 2007 von Tedesco et al. bei Patienten mit Hochdruckkrankheiten bereits im Frühstadium einer arteriellen Hypertonie eine signifikante Korrelation zwischen RRI und diastolischer Herzinsuffizienz beobachtet haben.⁸³ Ebenso konnten MacIsaac et al. 2008 in einer Kohorte aus Typ-2-Diabetikern einen signifikanten Zusammenhang zwischen renalen Widerstandsindices und echokardiographischen Parametern einer diastolischen Funktionseinschränkung zeigen.⁴² Dies legt die Vermutung nahe, dass die diastolische Dysfunktion auch bei chronischer Nierenerkrankung mit renalen Widerstandsindices verknüpft ist, welches die niemenspezifische Bedeutung der RRI weiterhin schmälern würde.

In Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe wurde die Möglichkeit einer mathematischen Korrektur für systemische Einflussfaktoren untersucht, um intrarenale Widerstandsindices organspezifischer zu erfassen. Dabei wurde der DI-RISK als Differenz aus lienalen und renalen Wider-

standsindices („difference of resistive indices in spleen and kidney“) etabliert. Hintergrund dieser Idee war die Annahme, dass bei systemischer Atherosklerose die duplexsonographischen Widerstandsindices der parenchymalen Organen Niere und Milz gleichermaßen beeinflusst werden, so dass sich bei Subtraktion beider Messparameter organspezifisch bedingte Veränderungen der renalen Widerstandsindices demaskieren lassen. Es konnte in einem nie-
 rengesunden Kollektiv gezeigt werden, dass durch die Berechnung des DI-RISK der Einfluss atherosklerotischer Marker und Risikofaktoren auf renale Widerstandsindices eliminiert werden können.²⁶

Wir stellen daher die Haupthypothese auf, dass der DI-RISK auch von Parametern einer diastolischen Dysfunktion unberührt bleibt. Somit könnte der DI-RISK, im Gegensatz zu den renalen Widerstandsindices, eine organspezifischere Prognose des renalen Outcomes zulassen.

2.1 Hypothesen

Nach Betrachtung der Datenlage wurde bisher ein Zusammenhang zwischen renalen Widerstandsindices und diastolischer Dysfunktion in einer selektiven Kohorte von chronisch Nierenkranken nicht untersucht, so dass wir folgende Hypothesen aufstellen:

Hypothese I:

Bei chronisch Nierenkranken korrelieren die RRI mit echokardiographischen Parametern einer diastolischen Dysfunktion.

Hypothese II:

Bei chronisch Nierenkranken korrelieren die RRI und der DI-RISK reziprok mit der glomerulären Filtrationsrate.

Hypothese III:

Bei chronisch Nierenkranken korreliert der DI-RISK nicht mit extrarenalen Faktoren wie IMT, Lebensalter, Pulsdruck und echokardiographischen Parametern einer diastolischen Dysfunktion.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Im Rahmen einer longitudinalen Kohortenstudie wurden im Zeitraum von September 2008 bis Februar 2010 insgesamt 238 chronisch nierenkranke Patienten in der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten – am Universitätsklinikum des Saarlandes untersucht. Diese Patienten wurden aus der nephrologischen Ambulanz rekrutiert und im Zuge eines bereits terminierten Ambulanzbesuchs untersucht. Die Initiierung der Studie erfolgte im September 2008. Genehmigt wurde das Untersuchungsprotokoll von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes. Die Verfasserin dieser Promotionsarbeit setzte die klinischen und sonographischen Untersuchungen von März 2009 bis Februar 2010 fort, wobei die Zwischen-Untersucher-Variabilität der sonographischen Parameter durch serielle Vergleichsmessungen an 15 Probanden überprüft wurde (ICC: RRI 0,640; SRI 0,509; IMT 0,760).

Die Patienten gaben zudem ihr schriftliches Einverständnis für die anschließende Nachbeobachtung. Hierzu erfolgte eine jährliche Einladung zur ambulanten Wiedervorstellung. Sofern ein Wiedervorstellungstermin nicht wahrgenommen wurde, erfolgte eine telefonische Erkundigung nach dem Gesundheitszustand beim Patienten oder bei seinen Angehörigen. Als kombinierten Endpunkt definierten wir das Auftreten einer Dialysepflichtigkeit bei terminaler Niereninsuffizienz oder den Tod der Patienten.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Ambulanzpatienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung im Stadium K/DOQI I – V gemäß den „National Kidney Foundation“-Guidelines²¹. Patienten im Stadium I und II mussten für den Einschluss in die Studie mindestens eine der in Tabelle 1 aufgeführten Zusatzkriterien erfüllen.

Patienten mit folgenden Kriterien wurden nicht in die Studie eingeschlossen: Immunsuppressive Therapie, HIV, klinisch apparenter oder antibiotikapflichtiger Infekt, CRP > 50 mg/l, nicht sanierte Malignome, hämatologische Erkrankungen, aktuelle Hospitalisierung, akutes Nierenversagen (Kreatininanstieg um ≥ 50 % innerhalb von 4 Wochen).

Stadium	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Studieneinschluss
I	≥ 90	mindestens <u>ein</u> Zusatzkriterium: - strukturelle Nierenerkrankung (Biopsie) - Albuminurie > 17/25 (Männer/Frauen) mg/g - Hämaturie - erhöhtes Serum-Cystatin C - erhöhtes Serum-Kreatinin
II	60 – 89	
II	30 – 59	
IV	15 – 29	Studieneinschluss
V	< 15	

Tab. 1: Einschlusskriterien nach K/DOQI-Stadien

3.2 Studienablauf

3.2.1 Blutentnahme und Spontanurinabgabe

Nach Ausfüllen des Fragebogens (siehe Anhang) und Unterschreiben der Konsenserklärung zur Teilnahme an der Studie bzw. der longitudinalen Nachbeobachtung erfolgte die Nüchternblutabnahme unter standardisierten Bedingungen. Die Studienteilnehmer wurden zudem um die Abgabe einer Urinprobe gebeten.

Die folgenden Blut- und Urin-Parameter wurden vom hiesigen Zentrallabor bestimmt¹:

- **Serum:** Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff, Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Eiweiß, Albumin, Nüchtern-Glukose, Parathormon
- **Urin:** Protein, Albumin, Kreatinin

Für die Berechnung der abgeschätzten glomerulären Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“, eGFR) zur Quantifizierung der Nierenfunktion wurde die korrigierte MDRD-Formel nach Levey *et al.*⁴¹ verwendet. Die U-Albumin/Kreatinin Ratio sowie die U-Protein/Kreatinin Ratio wurde aus den Urinparametern berechnet.

3.2.2 Erfassung des kardiovaskulären Risikoprofils

Zur Erfassung der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der Komorbidität wurde mit jedem Patienten ein standardisierter Fragebogen im Interviewstil in Anlehnung an den WHO-Fragebogen⁷⁵ durchgegangen (siehe Anhang). Gleichzeitig erfolgte ein Krankenblattstudium

zur Beurteilung der Komorbidität. Bei Diskrepanz zwischen den Angaben wurden Originaldokumente angefordert. Des Weiteren wurden der Body-Mass-Index (BMI) als Körpergewicht (kg)/Körpergröße (m)² berechnet.

Der systolische (RR_{syst}) und diastolische (RR_{diast}) Blutdruck, sowie die Herzfrequenz wurden nicht-invasiv mittels eines automatischen Blutdruckmessgerätes (DINAMAP® ProCare Auscultatory 100, SOMA Technology, USA) nach einer fünfminütigen Ruhephase in sitzender Position bestimmt. Die Messungen erfolgten nach einem standardisierten Protokoll mit stets demselben Messgerät. Die Differenz aus RR_{syst} und RR_{diast} ergab den Pulsdruck. RR_{mean} ließ sich als $RR_{diast} + [(RR_{syst} - RR_{diast}) / 3]$ berechnen.

Als aktive Raucher wurden die Patienten eingestuft, die aktuell Raucher waren bzw. < 1 Monat vor Studieneinschluss das Rauchen eingestellt haben.

Als Diabetiker wurden Patienten mit Blutzuckerwerten ≥ 126 mg/dl bzw. vorbekanntem Diabetes mellitus und / oder bei Einnahme einer antidiabetischen Medikation bezeichnet.

3.3 Sonographische Untersuchungen

Für alle sonographischen Untersuchungen stand das gleiche Sonographiegerät (Sequoia C512, Acuson, Thousand Oaks, USA) zur Verfügung.

3.3.1 Duplexsonographische Parameter der Nieren und Milz

Mittels eines 4 MHz Sektorschallkopfes wurden die Nieren zunächst hinsichtlich anatomischer Besonderheiten und Pathologien beurteilt und ihre Größe in dreidimensionaler räumlicher Ausrichtung bestimmt. Im Längsschnitt konnten mit Hilfe der farbkodierten Duplexsonographie die intrarenalen Gefäße sowie die Nierenarterien visualisiert werden. Auf Höhe der Mark-Rinden-Grenze wurde daraufhin beidseits das Dopplerspektrum der Aa. interlobares an drei einheitlichen Messpunkten (Oberpol, interpolar, Unterpol) abgeleitet und unter Verwendung einer integrierten Software jeweils der renale Widerstandsindex („renal resistive index“, RRI) berechnet. Der mittlere RRI wurde daraufhin aus diesen sechs Einzelmessungen ermittelt. Der RRI wurden nicht in Nieren mit vorgeschalteter Stenosierung – definiert als Flußbeschleunigung > 2 m/s in der proximalen Nierenarterie – bestimmt.

Nach demselben Schema wurde die Milz untersucht. Nach initialer sonographischer Beur-

teilung und Größenmessung wurde das Dopplerspektrum im Längsschnitt einheitlich an drei peripher-arteriellen Aufzweigungen der Trabekelarterien (Oberpol, interpolar, Unterpol) abgeleitet und lienale Widerstandsindices („splenic resistive index“, SRI) bestimmt. Diese wurden analog der RRI gemittelt. SRI wurden nicht bei Patienten mit Splenomegalie (Milzgröße > 15 cm), mit vorgeschalteter Stenosierung des Truncus coeliacus – definiert als Flußbeschleunigung > 2 m/s – oder mit Dilatation der Pfortader > 15 mm bestimmt.

Die Widerstandsindices (RI) von Nieren (RRI) und Milz (SRI) ließen sich aus maximaler systolischer Strömungsgeschwindigkeit („peak systolic velocity“, PSV) und maximaler enddiastolischer Strömungsgeschwindigkeit („end-diastolic velocity“, EDV) nach folgender Formel berechnen:

$$RI = \frac{PSV - EDV}{PSV}$$

Exemplarisch veranschaulichen Abbildung 1 und 2 das arterielle Flussprofil in der linken Niere bzw. in der Milz und die Messung der Widerstandsindices.

Zur Bestimmung des DI-RISK wurde im Anschluss die Differenz aus gemittelten renalen und lienalen Widerstandsindices berechnet. In folgendem Beispiel errechnet sich ein DI-RISK = 12.

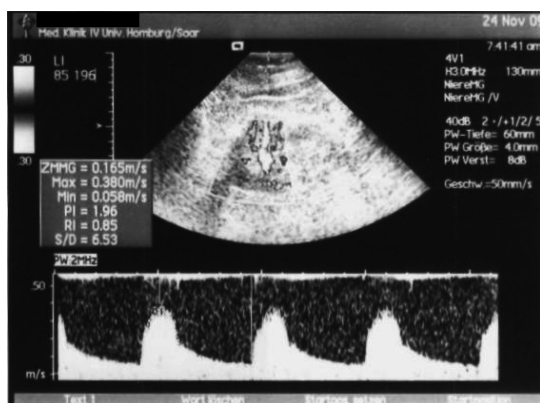


Abb. 1: Flussprofil in der linken Niere,
RRI = 85

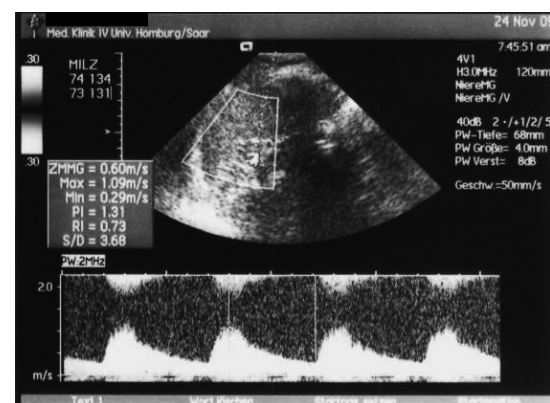


Abb. 2: Flussprofil in der Milz
SRI = 73

3.3.2 Messung der Intima-Media-Dicke

Die anschließende Bestimmung der Intima-Media-Dicke („intima media thickness“, IMT) erfolgte mit Hilfe eines 15 MHz Linearschallkopfes in liegender Position bei leicht überstrecktem Hals, sowie leichter Neigung des Kopfes zur Gegenseite. Im zweidimensionalen B-Bild

Modus wurde zunächst die A. carotis communis aufgesucht und längs nach distal bis zur Bifurkation in A. carotis interna und A. carotis externa untersucht. Die Messung der IMT erfolgte nach den Empfehlungen des „Carotid Intima Media Thickness Consensus“.⁸⁵ An drei definierten Stellen der posterioren Gefäßwand (10 mm, 20 mm und 30 mm proximal des Bulbus caroticus) wurde die Strecke zwischen erstem und zweiten Grenzreflex gemessen. Dabei stellte der schallkopfnähe Grenzreflex die Grenzfläche zwischen Gefäßlumen und Tunica intima der Gefäßwand dar, der zweite Reflex die Grenzfläche zwischen Tunica media und Adventitia. Dies veranschaulicht Abbildung 3. Die IMT-Werte beider Seiten wurden für weitere Berechnungen gemittelt.



Abb. 3: Exemplarische Messung der IMT einer A. carotis communis sinistra

3.3.3 Erfassung linksventrikulärer Parameter mittels Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie wurde in Linksseitenlage mit unter dem Kopf gelager-ten Arm mit Hilfe eines 3 MHz Sektorschallkopfes von einem einzigen Untersucher durchge-führt. Die Bestimmung der echokardiographischen Parameter erfolgte nach den Leitlinien der „American Society of Echocardiography“ (ASE).^{39,49}

Zunächst wurden in parasternaler Anlotung im M-Mode-Verfahren folgende linksventrikuläre Diameter in Enddiastole (d) und Systole (s) gemessen:

- Interventrikuläre Septumdicke (IVSd / IVSs)
- Linksventrikulärer Diameter (LVDd / LVDs)

- Linksventrikuläre posteriore Wanddicke (LVPWd / LVPWs)

Diese Messparameter dienen den unten beschriebenen Berechnungen zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion und der linksventrikulären Masse.

Systolische Funktion:

Die systolische Funktion wurde einerseits qualitativ durch Beurteilung der regionalen Wandkinetik erfasst andererseits konnte mit Hilfe der prozentualen systolischen Durchmesserverkürzung („fractional Shortening“, FS) die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) abgeschätzt werden:

$$FS (\%) = \frac{LVDd - LVDs}{LVDd} \times 100$$

Linksventrikuläre Masse:

Zur Erfassung einer linksventrikulären Hypertrophie wurde die linksventrikuläre Masse nach der Formel von Devereux¹⁶ bezogen auf die Körperoberfläche (KOF) als linksventrikulärer Masseindex („left ventricular mass index“, LVMI) zusammen mit der relativen Wanddicke („relative wall thickness“, RWT) bestimmt:

$$LVMI (g/m^2) = \frac{1,04 \times ((IVSd + LVPWd + LVDd)^3 - (LVDd)^3) \times 0,8 + 0,6}{KOF}$$

$$RWT = \frac{2 \times LVPWd}{LVDd}$$

Entsprechend der von der ASE empfohlenen Normwerte für RWT und LVMI ergibt sich eine nähere Klassifizierung einer bestehenden linksventrikulären Hypertrophie³⁹: Ein normaler LVMI und eine RWT oberhalb des Normbereichs ergibt die Diagnose eines konzentrischen Remodelings. Eine exzentrische Hypertrophie wird definiert durch ein erhöhten LVMI und eine normale RWT. Hingegen führt die Erhöhung beider Parameter zu der Diagnose einer konzentrischen Hypertrophie, die neben einem konzentrischen Remodeling am häufigsten bei Patienten mit einer diastolischen Funktionsstörung beobachtet wird.⁴⁹

Diastolische Funktion:

Zur Evaluierung der diastolischen Funktion wurde das Mitralklappenprofil im Vierkammerblick mittels PW-Doppler („pulsed wave doppler“) dargestellt. Hierzu wurde das Dopplermessvolumen apikal des geöffneten Mitralklappensegels positioniert und das diastolische Einflussprofil des Blutes in den linken Ventrikel als Maximalgeschwindigkeit aufgezeichnet. Die E-Welle (E) entsprach dabei der frühdiastolischen Maximalgeschwindigkeit der passiven LV-Füllung, und die A-Welle (A) der spätdiastolischen Maximalgeschwindigkeit der aktiven LV-Füllung nach Vorhofkontraktion. Daraufhin konnte die E/A Ratio errechnet werden. Die Bestimmung der Dezelerationszeit („deceleration time“, DT) erfolgte durch Anlegen einer Tangente an die absteigende Außenfläche der maximalen E-Welle (Abb. 4).

Für die weitere Evaluation der diastolischen Funktion wurde eine Gewebedoppler-Analyse

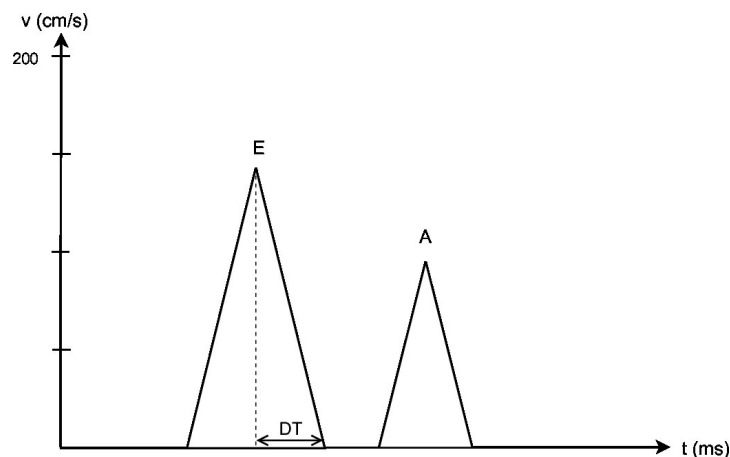


Abb. 4: Mitralklappenprofil
E = 140 cm/s

(„doppler tissue imaging“, DTI) in Projektion auf den lateralen und septalen Mitralanulus durchgeführt. Dies veranschaulicht exemplarisch Abbildung 5. Dabei wurden e'_{lat} und e'_{sept} zur Beurteilung regionaler myokardialer Gewebegeschwindigkeiten bestimmt. e'_{mean} beschreibt den Mittelwert aus beiden Parametern. Daraufhin wurden die Ratio E/e'_{lat} , E/e'_{sept} sowie E/e'_{mean} berechnet.

Als weiterer Marker der linksventrikulären diastolischen Funktion wurde das linksatriale (LA) Volumen wie folgt berechnet³⁹: $\text{LA Volume (cm}^3\text{)} = 8/3\pi[(A_1) \times (A_2)/(L)]$. Dabei spiegelt A_1 die linksatriale Fläche im apikalen Vierkammerblick, A_2 die linksatriale Fläche im apikalen Zweikammerblick und L die Länge des linken Vorhofs wider. Bezogen auf die Körperober-

fläche ließ sich der linksatriale Volumenindex (LAVI) errechnen, der zur Beurteilung eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks im Rahmen einer diastolischen Dysfunktion herangezogen werden konnte.⁴⁹

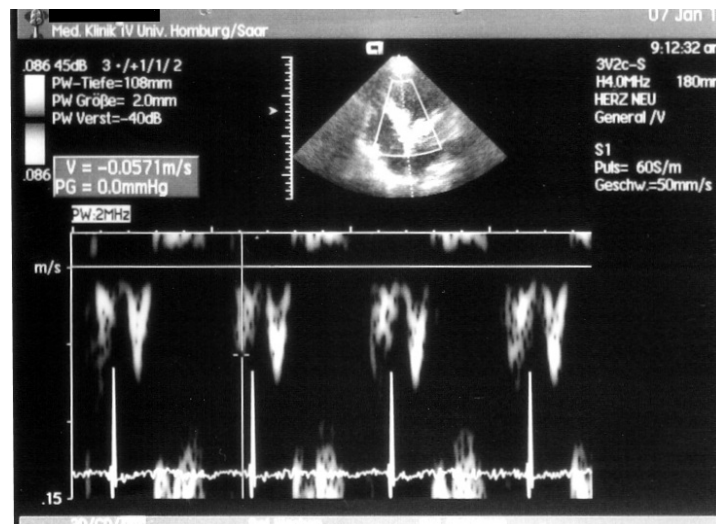


Abb. 5: Gewebedoppleranalyse
 $e'_{\text{sept}} = 5,7 \text{ cm/s}$

3.4 Datenanalyse

Das Programm Microsoft® Excel (Microsoft Corporation, Seattle, Washington; USA) diente zur elektronischen Erfassung und Archivierung der Studiendaten. Für die statistische Auswertung wurden die Daten in das Softwareprogramm SPSS® Statistics (Statistical Product and Service Solutions; Version 19.0; Chicago, Illinois; USA) transferiert.

Kategoriale Merkmale sind zum einen als absolute Werte und zum anderen als prozentuale Anteile am Gesamtkollektiv angegeben. Von den kontinuierlichen Variablen sind Mittelwerte \pm Standardabweichung berechnet worden; bei grober Abweichung von der Normalverteilung wurde der Median sowie die 25. und 75. Perzentile aufgeführt. Die Parameter, bei denen mehr als 20 % der Werte fehlten, wurden entsprechend in Fußnoten vermerkt.

Die Korrelationskoeffizienten zwischen zwei kontinuierlichen Merkmalen wurden nach Pearson berechnet.

Die Patienten wurden anhand der E/e'_{mean} Werte in drei Gruppen stratifiziert (< 8 ; $8 - 15$; > 15), um Unterschiede in den Ausgangscharakteristika zwischen Patienten ohne diastolische

Dysfunktion, mit grenzwertiger diastolischer Dysfunktion und mit manifester diastolischer Dysfunktion zu erkennen. Der Unterschied der Kategorien wurde mittels einseitiger Variananalyse (gewichteter linearer Term) und nachfolgendem Scheffé Post-hoc Test getestet.

Zudem wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren der renalen Widerstandsindices zu detektieren.

Nach Abschluss der Nachbeobachtungszeit wurden Zusammenhänge zwischen RRI bzw. DI-RISK und ereignisfreiem Überleben überprüft, indem die Patienten anhand der RRI und des DI-RISK in jeweils zwei Gruppen stratifiziert und die Überlebenskurven mittels Kaplan-Meier-Analyse und log Rank Test verglichen wurden. Als Grenzwerte zur Stratifizierung der renalen Widerstandsindices und des DI-RISK wurden einerseits – in Anlehnung an vorherige prospektive Kohortenstudien unserer²⁴ und anderer⁶⁸ Arbeitsgruppen – ein RRI von 80 und andererseits ein DI-RISK von 13, welcher außerhalb des 95 % Konfidenzintervalls der Verteilung bei nierengesunden Probanden liegt²⁶, definiert.

Als statistisch signifikant gilt in allen angewandten statistischen Verfahren das Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristik

Von insgesamt 238 rekrutierten Ambulanzpatienten wurden 148 Patienten von der Verfasserin dieser Promotionsarbeit selbst und 90 Patienten von einer zweiten Doktorandin während einer vorherigen Dissertationsarbeit untersucht. 43 Patienten mussten aufgrund unvollständiger echo- und duplexsonographischer Daten nachträglich von der Datenanalyse ausgeschlossen werden, so dass 195 Patienten in die Datenauswertung übernommen wurden.

Die Kohorte setzte sich aus 73 weiblichen und 122 männlichen Patienten zusammen, die folgende antihypertensive Medikamente erhielten:

Diuretikum (n = 162), AT-1-Antagonist bzw. ACE-Hemmer (n = 158), Betablocker (n = 136), Calciumantagonist (n = 98), zentraler Alphablocker (n = 42), peripherer Alphablocker (n = 21). 74 Patienten waren Diabetiker.

In Tabelle 2 und 3 sind weitere wesentliche Patientencharakteristika aufgeführt.

	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	65 \pm 13	26	91
Körpergewicht (kg)	87 \pm 17	53	145
Körpergröße (cm)	169 \pm 10	147	193
BMI (kg/m ²)	30 \pm 5	21	51
RR _{syst} (mmHg)	154 \pm 22	103	232
RR _{diast} (mmHg)	87 \pm 12	57	122
RR _{mean} (mmHg)	109 \pm 14	76	151
Herzfrequenz (min ⁻¹)	64 \pm 11	37	102
Pulsdruck (mmHg)	66 \pm 19	32	140
RRI	74 \pm 9	52	94
SRI	65 \pm 8	41	89
DI-RISK	9 \pm 5	-6	26

	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
IMT (mm)	0,66 \pm 0,15	0,22	1,09
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	44 \pm 17	13	99
Kreatinin (mg/dl)	1,7 \pm 0,8	0,6	4,2
Cystatin C (mg/l)	1,7 \pm 0,6	1,0	4,0
Harnstoff (mg/dl)	69 \pm 33	22	212
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	200 \pm 43	110	336
LDL-Cholesterin (mg/dl)	123 \pm 35	35	242
HDL-Cholesterin (mg/dl)	51 \pm 16	19	121
Triglyzeride (mg/dl)	165 \pm 106	45	912
Eiweiß (g/l)	77 \pm 6	54	93
Albumin (g/l)	44 \pm 4	26	52
Nüchtern-Glukose (mg/dl)	115 \pm 35	43	401
Parathormon (pg/ml)	70 \pm 56	2	401
U-Protein/Kreatinin-Ratio (g/g)	0,14 (< 0,06; 0,48)*	< 0,06	21,93
U-Albumin/Kreatinin-Ratio (mg/g)	75 (22; 345)*	< 12	18.409

Tab. 2: Allgemeine Patientencharakteristik. * Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)
Fehlende Werte: U-Albumin/Kreatinin-Ratio (n = 164)

	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
A-Welle (cm/s)	86 \pm 24	39	182
E-Welle (cm/s)	84 \pm 25	38	185
E/A	1,04 \pm 0,39	0,43	2,61
e' _{sept} (cm/s)	8,5 \pm 2,5	3,7	18,0
E/e' _{sept}	10,7 \pm 4,2	2,9	32,5
e' _{lat} (cm/s)	11,4 \pm 3,4	4,1	23,5
E/e' _{lat}	8,0 \pm 3,3	3,0	21,8
e' _{mean} (cm/s)	9,8 \pm 2,5	4,5	19,2
E/e' _{mean}	9,0 \pm 3,4	3,0	26,1
DT (ms)	223 \pm 68	32	509
IVSd (mm)	11 \pm 2	6	26
LVDd (mm)	47 \pm 7	27	70
LVPWd (mm)	10 \pm 2	5	16
FS (%)	39 \pm 8	13	60
RWT	0,44 \pm 0,12	0,21	0,82
LAVI (cm ³ /m ² KOF)	36 \pm 12	13	86
LVMI (g/m ² KOF)	94 \pm 29	42	253

Tab. 3: Patientencharakteristik – echokardiographische Parameter.

Fehlende Werte: e'_{sept} (n = 167), E/e'_{sept} (n = 166), e'_{lat} (n = 152), E/e'_{lat} (n = 151), e'_{mean} (n = 152), E/e'_{mean} (n = 151), LAVI (n = 161).

4.2 Nephrologisches Profil

Die Abbildung 6 stellt die Zusammensetzung des Patientenkollektivs entsprechend der Ätiologie der chronischen Nierenerkrankung dar. Bei 33 Patienten wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt.

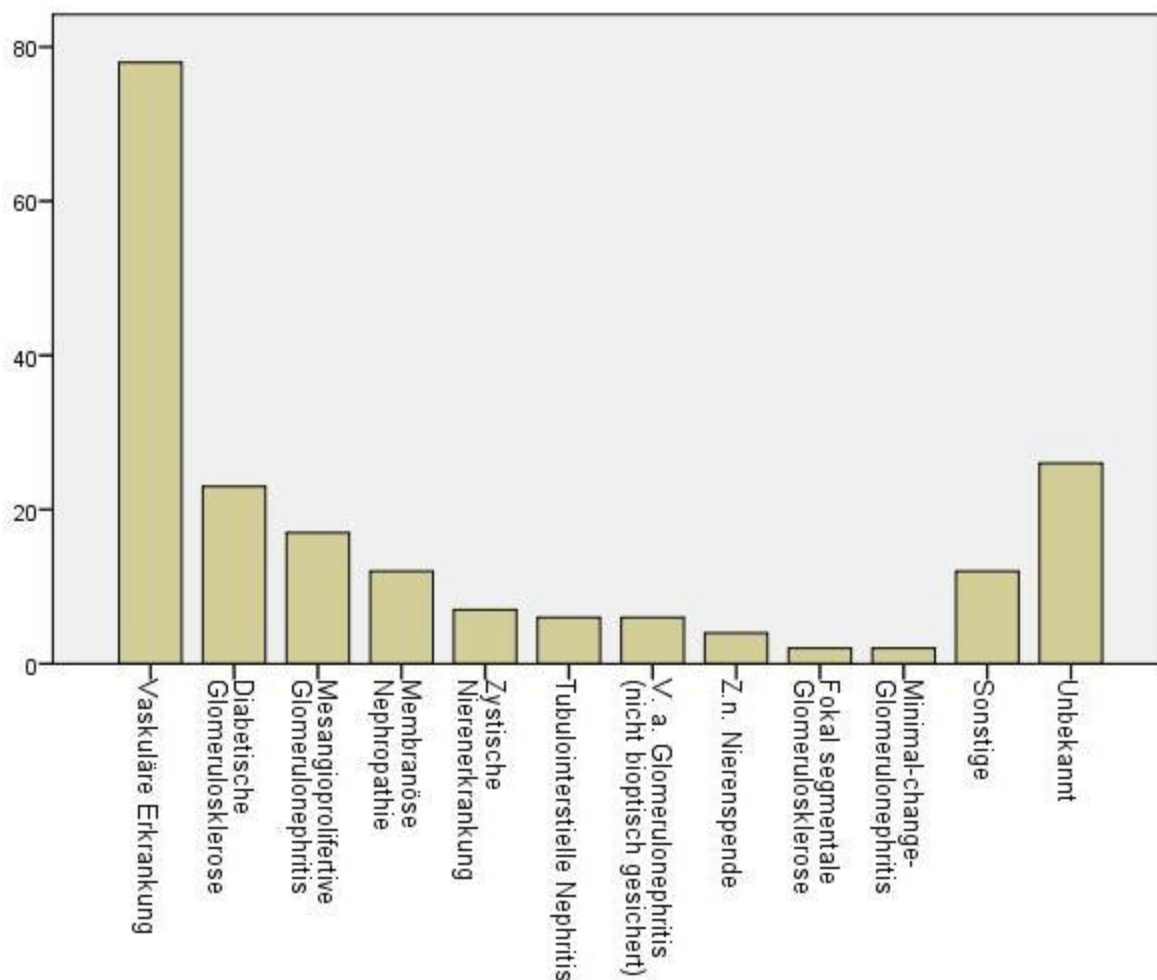


Abb. 6: Renale Grunderkrankungen der Patienten

Hinsichtlich der Nierenfunktionseinschränkung und damit des Stadiums der chronischen Nierenerkrankung nach K/DOQI zeigte sich eine inhomogene Verteilung:

1 % K/DOQI I (n = 2), 18 % K/DOQI II (n = 35); 57 % K/DOQI III (n = 111); 23 % K/DOQI IV (n = 45), 1 % K/DOQI V (n = 2; Abb. 7).

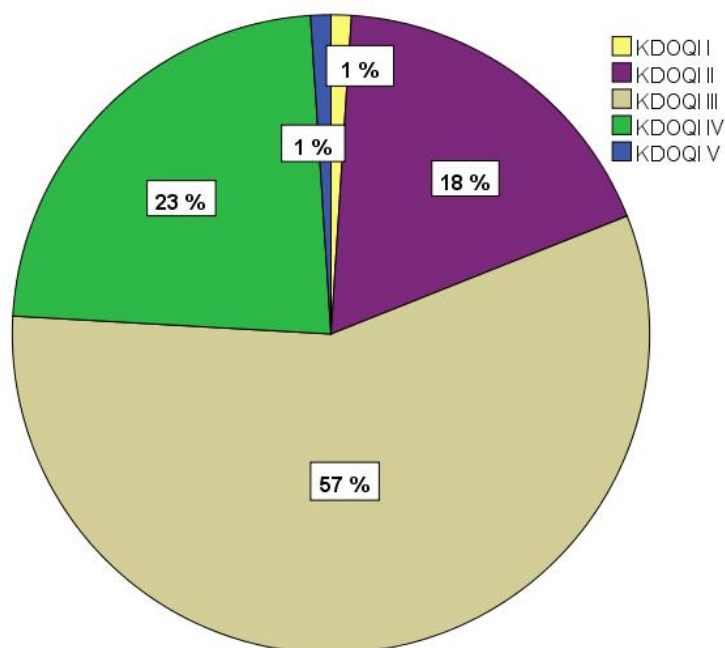


Abb. 7: Zusammensetzung der Studienkohorte nach KDOQI-Stadien

4.3 Kardiovaskuläre Komorbidität

Die Prävalenz an kardiovaskulären Erkrankungen in unserem Studienkollektiv wurde durch ein Krankenblattstudium mit den folgenden Ergebnissen erfasst:

Myokardinfarkt (n = 27), perkutane Koronarintervention (n = 24), koronarer Bypass (n = 16), apoplektischer Insult (n = 13), transitorische-ischämische Attacke (n = 10), Intervention an der A. carotis (n = 6).

68 Patienten waren regelmäßig sportlich aktiv (≥ 30 min an mindestens einem Tag/Woche).

119 Patienten gaben an, jemals geraucht zu haben, von denen 24 aktive Raucher waren.

4.4 RRI und Nierenfunktion

Die eGFR als Marker der Nierenfunktion korrelierte sowohl mit den RRI ($r = -0,358$; $p < 0,001$) als auch mit dem DI-RISK ($r = -0,247$; $p < 0,001$; Abb. 8,9).

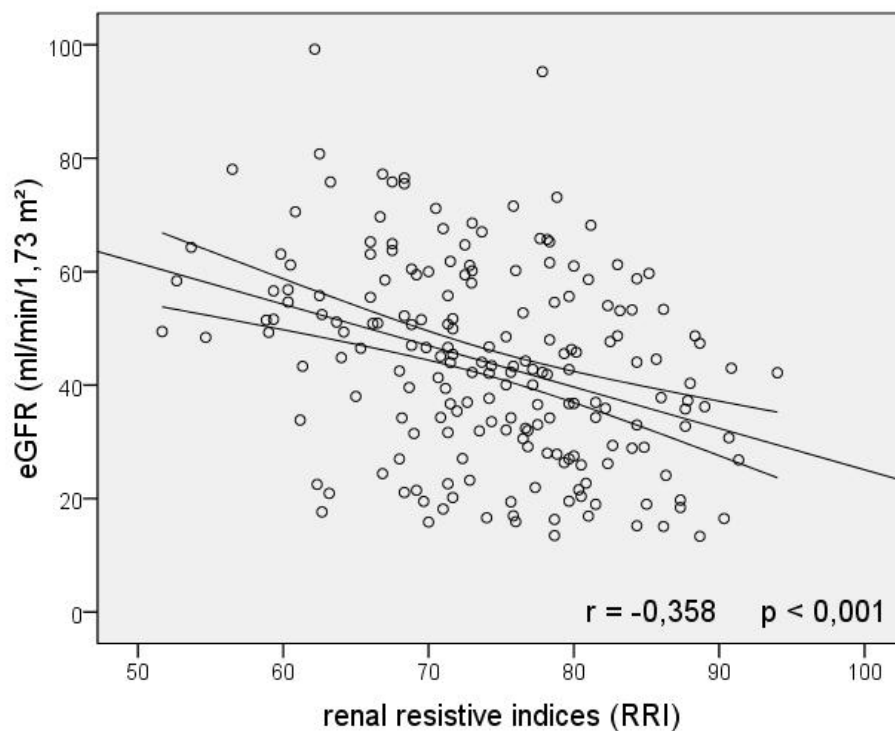


Abb. 8: Korrelation zwischen RRI und eGFR

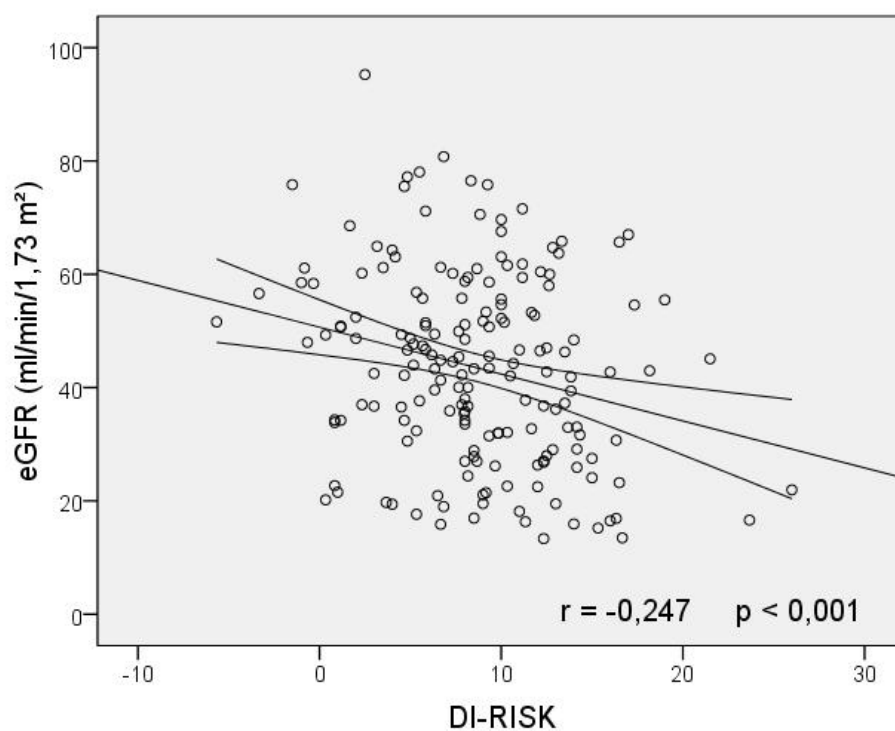


Abb. 9: Korrelation zwischen DI-RISK und eGFR

4.5 RRI, kardiovaskuläre Risikofaktoren und subklinische Marker der Atherosklerose

Renale Widerstandsindices sind mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert. RRI korrelierten signifikant mit dem Alter ($r = 0,661$; $p < 0,001$) und dem Pulsdruck ($r = 0,578$; $p < 0,001$; Abb. 10,11).

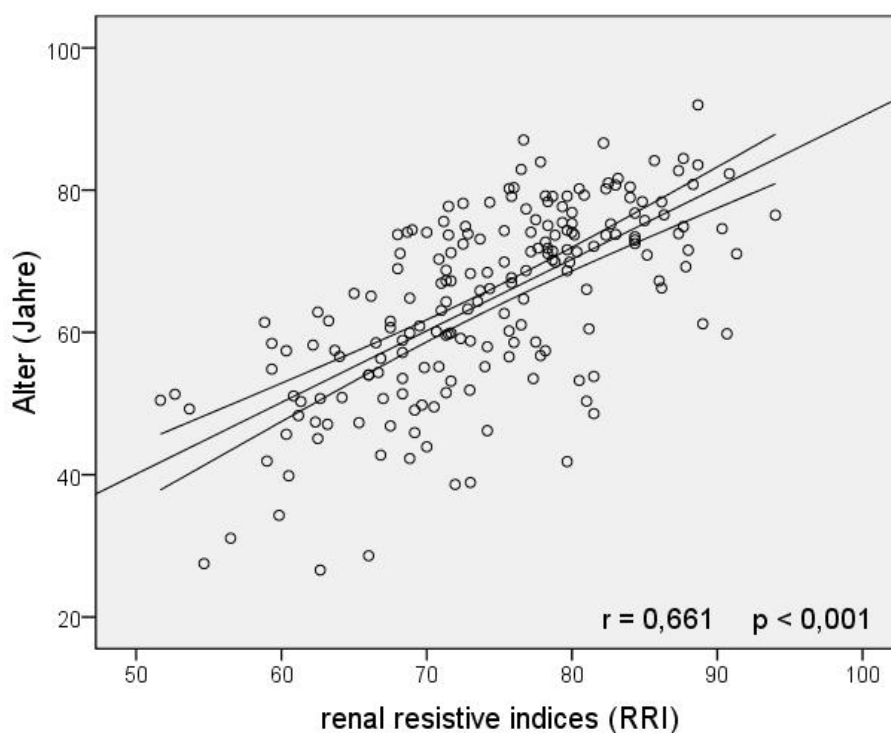


Abb. 10: Korrelation zwischen RRI und Lebensalter

Weiterhin zeigte sich eine Korrelation zwischen renalen Widerstandsindices und Markern der subklinischen Atherosklerose. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen RRI und IMT ($r = 0,506$; $p < 0,001$; Abb. 12).

Im Gegensatz zu den renalen Widerstandsindices korrelierte der DI-RISK nicht mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Markern der subklinischen Atherosklerose.

Tabelle 4 stellt den Zusammenhang zwischen RRI bzw. DI-RISK und stetigen kardiovaskulären Risikofaktoren dar.

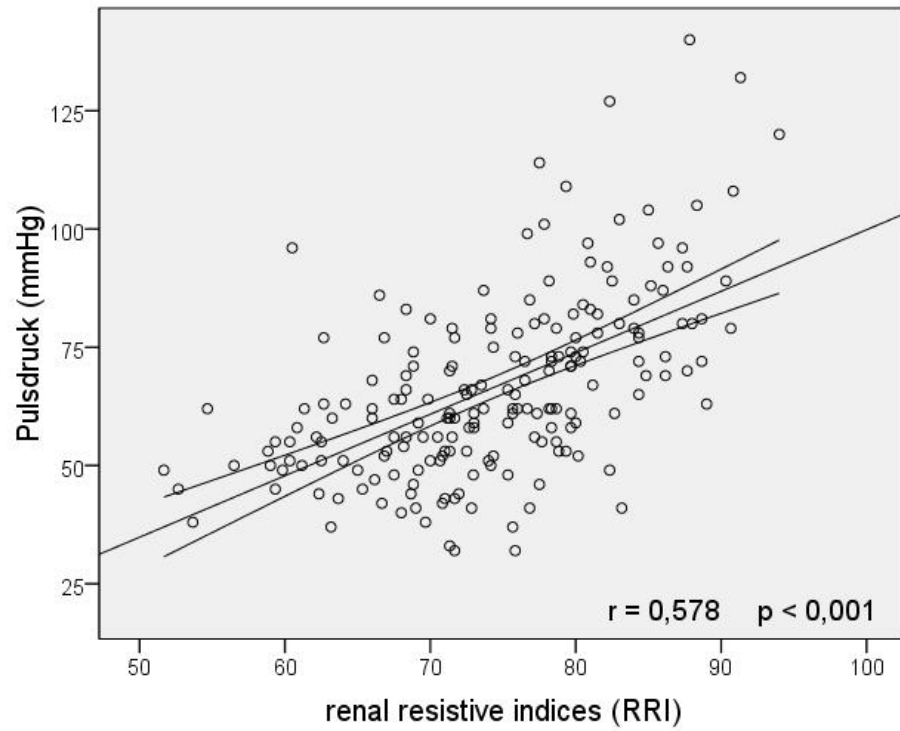


Abb. 11: Korrelation zwischen RRI und Pulsdruck

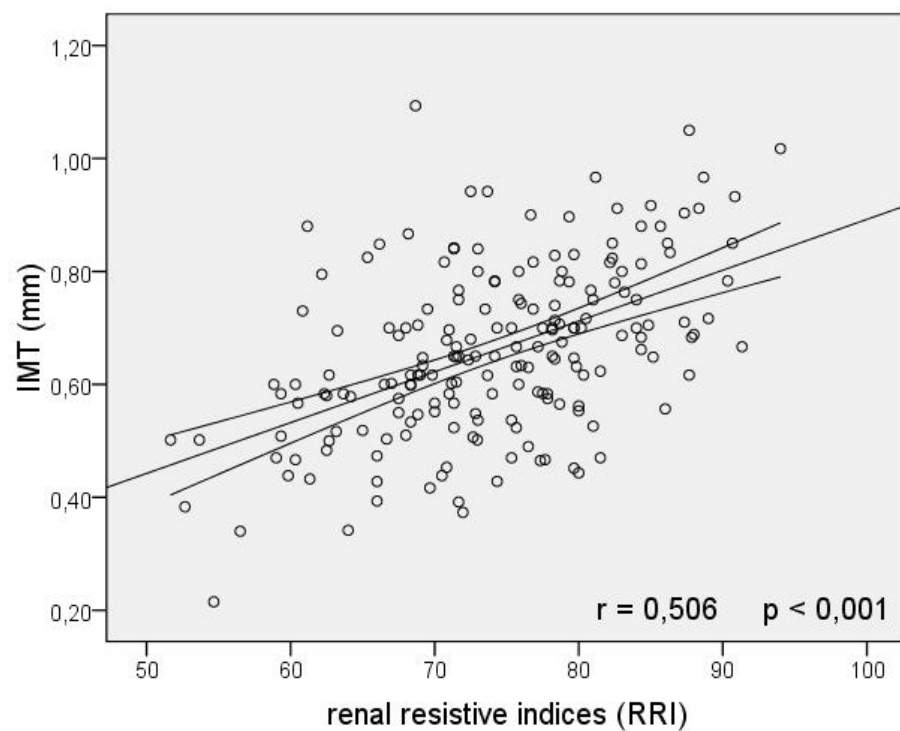


Abb. 12: Korrelation zwischen RRI und IMT

	RRI		DI-RISK	
	r	p	r	p
Alter (Jahre)	0,661	< 0,001	0,049	0,518
Pulsdruck (mmHg)	0,578	< 0,001	0,029	0,703
IMT (mm)	0,506	< 0,001	0,031	0,688
Herzfrequenz (min^{-1})	-0,187	0,010	0,141	0,064
BMI (kg/m^2)	0,056	0,440	0,049	0,519
U-Albumin/Kreatinin (mg/g)	0,085	0,279	-0,029	0,727
U-Protein/Kreatinin (g/g)	0,092	0,205	-0,017	0,830
Nüchtern-Glukose (mg/dl)	0,205	0,004	0,059	0,436

Tab. 4: Korrelation von RRI bzw. DI-RISK und stetigen kardiovaskuläre Risikofaktoren

4.6 RRI und echokardiographische Parameter

Tabelle 5 zeigt Korrelationskoeffizienten zwischen RRI bzw. DI-RISK und echokardiographischen Parametern. Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist korrelierten renale Widerstandsindices signifikant mit Parametern der linksventrikulären diastolischen Funktion:

RRI korrelierten mit der E/e'_{sept} Ratio ($r = 0,468$; $p < 0,001$), der E/e'_{lat} Ratio ($r = 0,438$; $p < 0,001$), der E/e'_{mean} Ratio ($r = 0,482$; $p < 0,001$; Abb. 13) und dem LAVI ($r = 0,300$; $p < 0,001$; Abb. 14).

Des Weiteren bestand eine signifikante Korrelation der renalen Widerstandsindices mit Parametern einer linksventrikulären Hypertrophie. Die RRI korrelierten mit der relativen Wanddicke (RWT) ($r = 0,301$; $p < 0,001$; Abb. 15) und mit dem linksventrikulären Masseindex (LVMI) ($r = 0,206$; $p = 0,005$; Abb. 16). Es zeigten 44 Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie, von denen 16 exzentrischer und 28 konzentrischer Art waren. Zeichen eines konzentrischen Remodelings wiesen 68 Patienten auf.

Hingegen war kein signifikanter Zusammenhang des DI-RISK mit jeglichen echokardiographischen Parametern zu verzeichnen.

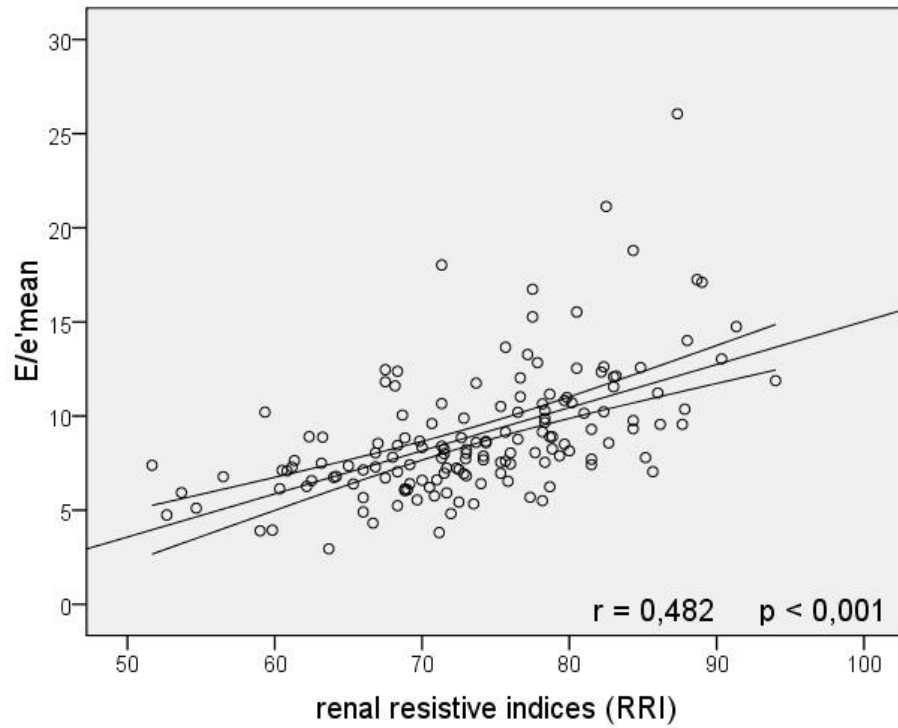


Abb. 13: Korrelation zwischen RRI und der E/e' mean Ratio

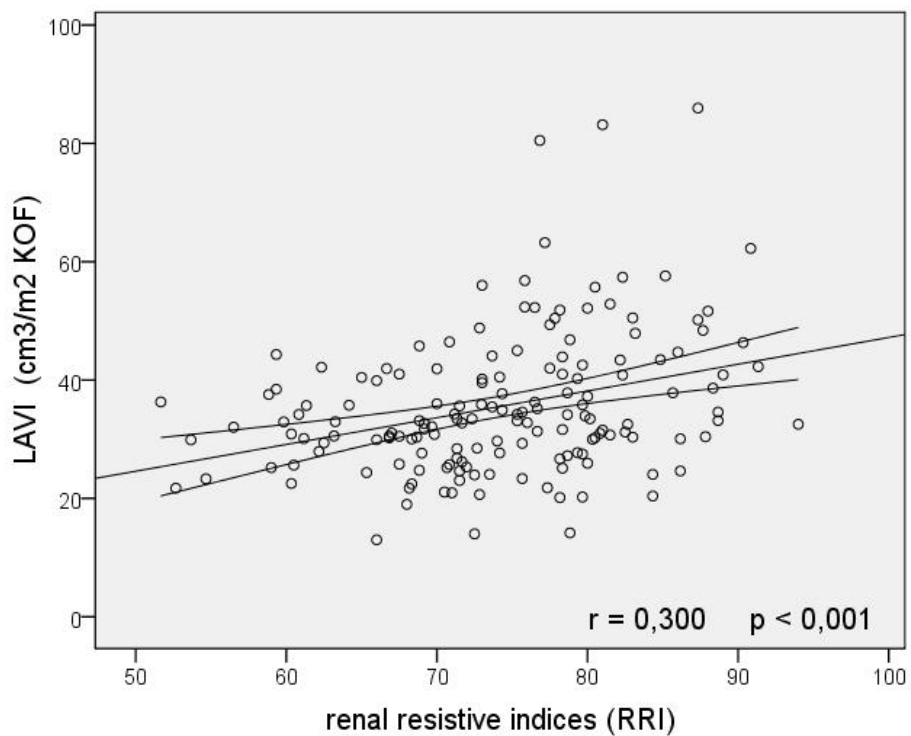


Abb. 14: Korrelation zwischen RRI und dem linksatrialen Volumenindex (LAVI)

	RRI		DI-RISK	
	r	p	r	p
A (cm/s)	0,358	< 0,001	0,058	0,456
E (cm/s)	0,370	< 0,001	0,052	0,499
E/A	0,081	0,272	0,043	0,584
e' sept (cm/s)	−0,185	0,017	0,135	0,101
E/e' sept	0,468	< 0,001	−0,046	0,581
e' lat (cm/s)	−0,269	< 0,001	0,046	0,727
E/e' lat	0,438	< 0,001	−0,030	0,729
e' mean (cm/s)	−0,277	< 0,001	0,110	0,202
E/e' mean	0,482	< 0,001	−0,052	0,546
DT (ms)	0,253	< 0,001	0,137	0,076
IVSd (mm)	0,166	0,024	0,019	0,805
LVDd (mm)	−0,040	0,582	0,022	0,780
LVPWd (mm)	0,352	< 0,001	0,087	0,262
FS (%)	0,110	0,156	0,003	0,968
RWT	0,301	< 0,001	0,074	0,338
LVMI (g/m ² KOF)	0,206	0,005	0,021	0,792
LAVI (cm ³ /m ² KOF)	0,300	< 0,001	0,012	0,882

Tab. 5: Korrelation von RRI bzw. DI-RISK und stetigen echokardiographischen Parametern

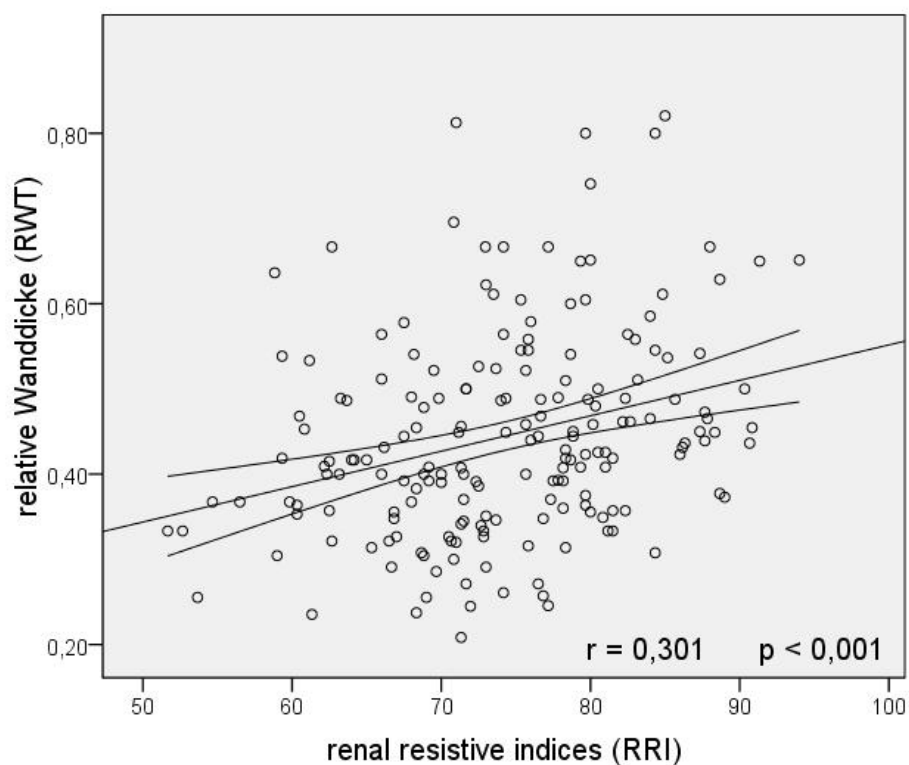


Abb. 15: Korrelation zwischen RRI und der relativen Wanddicke (RWT)

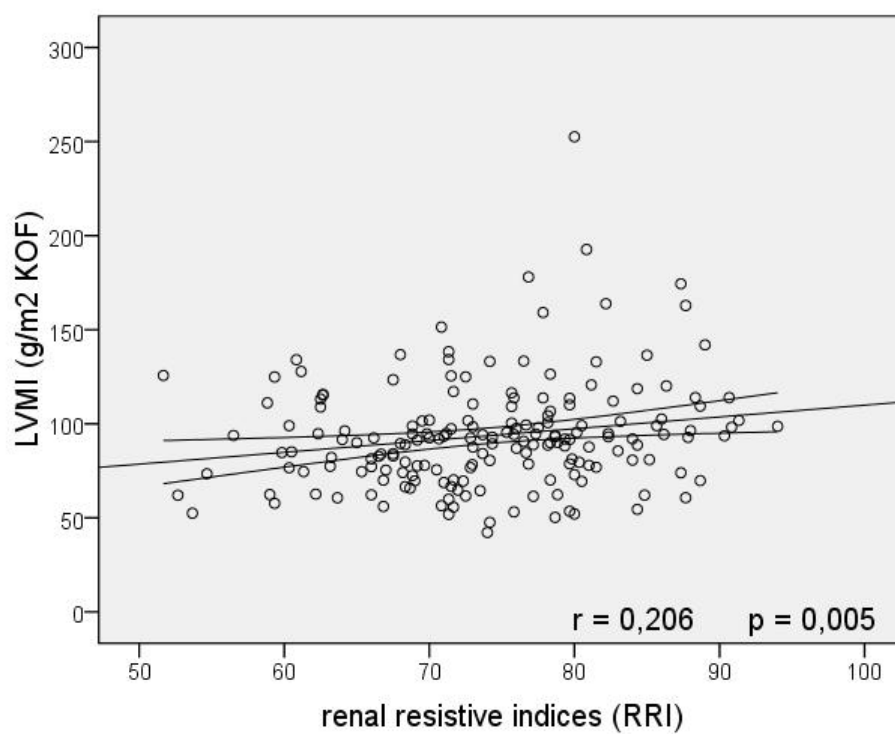


Abb. 16: Korrelation zwischen RRI und des linksventrikulären Masseindex (LVMI)

4.7 Einseitige Varianzanalyse von E/e'_{mean}

Zur näheren Charakterisierung der Patienten mit echokardiographischer diastolischer Dysfunktion wurde die E/e'_{mean} Ratio als ein Parameter der diastolischen Funktion in die von der „European Society of Cardiology (ESC)“ empfohlenen Kategorien < 8 , $8 - 15$, > 15 eingeteilt.⁵⁹ Anschließend wurde geprüft, inwieweit sich Patienten ohne (< 8), mit grenzwertiger ($8 - 15$) und mit manifester diastolischer Dysfunktion (> 15) in ihrer Gruppencharakteristik unterschieden.

Wie Tabelle 6 darstellt waren Patienten mit echokardiographischen Zeichen einer diastolischen Dysfunktion älter, hatten einen höheren Pulsdruck und wiesen höhere IMT- und RRI-Werte auf, wohingegen kein Unterschied hinsichtlich der eGFR und der Herzfrequenz zu verzeichnen war.

	E/e'_{mean}			p (Trend)
	< 8 (n = 70)	$8 - 15$ (n = 72)	> 15 (n = 9)	
Alter (Jahre)	57 ± 13	68 ± 10	74 ± 9	$< 0,001$
Pulsdruck (mmHg)	58 ± 16	71 ± 20	76 ± 19	$< 0,001$
RRI	69 ± 7	77 ± 7	82 ± 6	$< 0,001$
IMT (mm)	$0,59 \pm 0,15$	$0,69 \pm 0,14$	$0,74 \pm 0,11$	$< 0,001$
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	47 ± 19	44 ± 16	37 ± 11	0,089
Herzfrequenz (min ⁻¹)	65 ± 11	63 ± 9	61 ± 5	0,076

Tab. 6: Einseitige Varianzanalyse: unabhängige Variable: E/e'_{mean} ; p = Signifikanzniveau

4.8 Multiple Regressionsanalyse

Neben den univariaten Analysen wurde eine multivariate lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable RRI durchgeführt.

Tabelle 7 zeigt, dass auch nach Korrektur für Alter, Pulsdruck, IMT, Herzfrequenz und der eGFR ein unabhängiger Zusammenhang zwischen der E/e'_{mean} Ratio als Parameter der diastolischen Funktion und den renalen Widerstandsindices persistierte. Dabei fällt auf, dass die IMT zwar univariat mit renalen Widerstandsindices korrelierte, in der multivariaten Analyse jedoch keinen unabhängige Prädiktor der RRI darstellte. Dies ist mit der starken Korrelation zwischen der IMT ($r = 0,506$; $p < 0,001$) und dem Alter ($r = 0,661$; $p < 0,001$) zu erklären. Zusätzlich zeigte sich kein unabhängiger Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und renalen Widerstandsindices.

	B	SE	p
Konstante	47,269	4,530	< 0,001
Alter (Jahre)	0,264	0,041	< 0,001
Pulsdruck (mmHg)	0,149	0,025	< 0,001
IMT (mm)	0,618	3,433	0,857
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	−0,089	0,025	< 0,001
Herzfrequenz (min ^{−1})	−0,011	0,045	0,806
E/e'_{mean}	0,460	0,147	0,002

Tab. 7: Multiple Regressionsanalyse, abhängige Variable: RRI

B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, p = Signifikanzniveau

4.9 Ereignisfreies Überleben während der Nachbeobachtungszeit

Nach Studieneinschluss betrug die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit für die Gesamtkohorte $1,8 \pm 0,5$ Jahre.

Insgesamt erreichten 23 der nachbeobachteten Patienten den definierten Endpunkt. Von diesen verstarben 10 Patienten und 13 Patienten erreichten die Dialysepflichtigkeit.

Nach Stratifizierung erwiesen sich ein $RRI \geq 80$ und ein $DI-RISK \geq 13$ als Prädiktoren für die Endpunkte Dialysepflichtigkeit und Tod (Abb. 17 und 18).

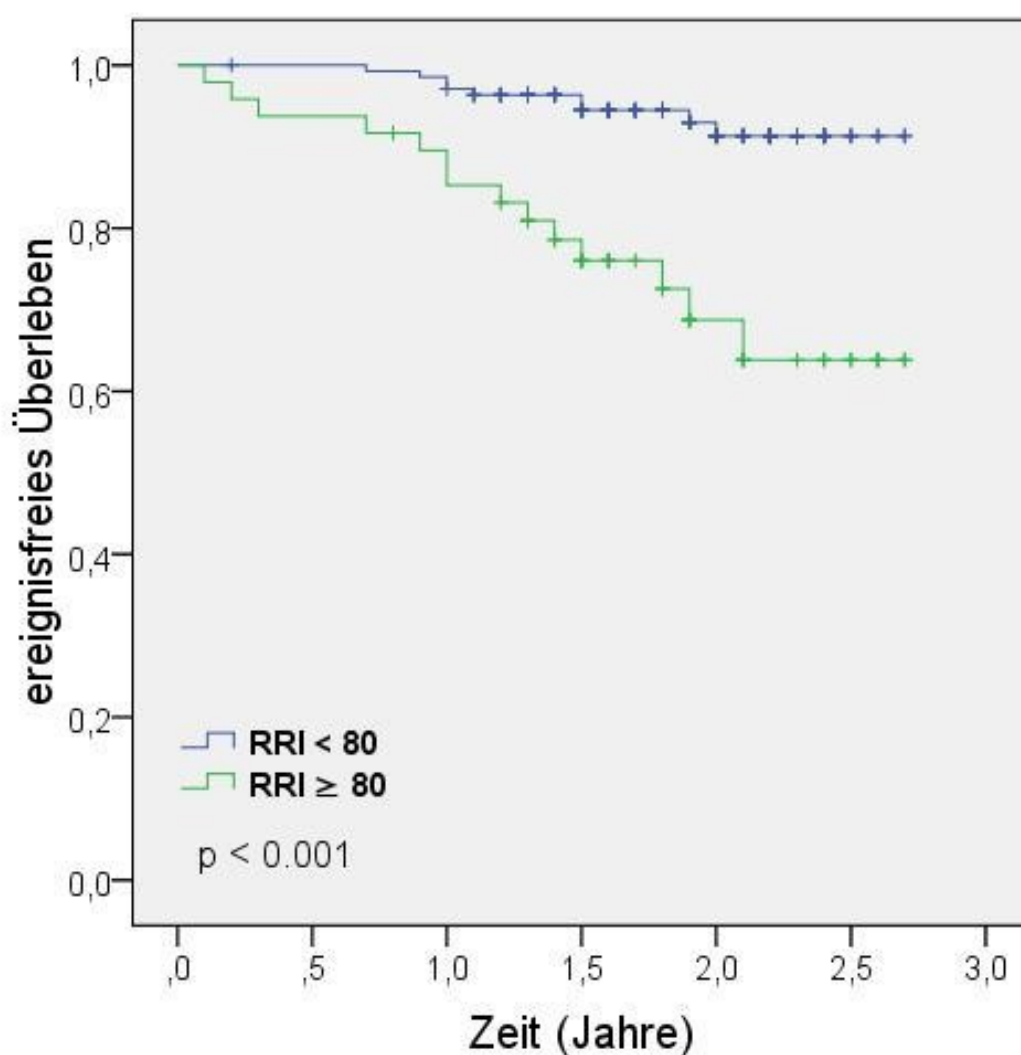


Abb. 17: Kaplan-Meier-Analyse: renales Überleben bei Stratifizierung nach RRI

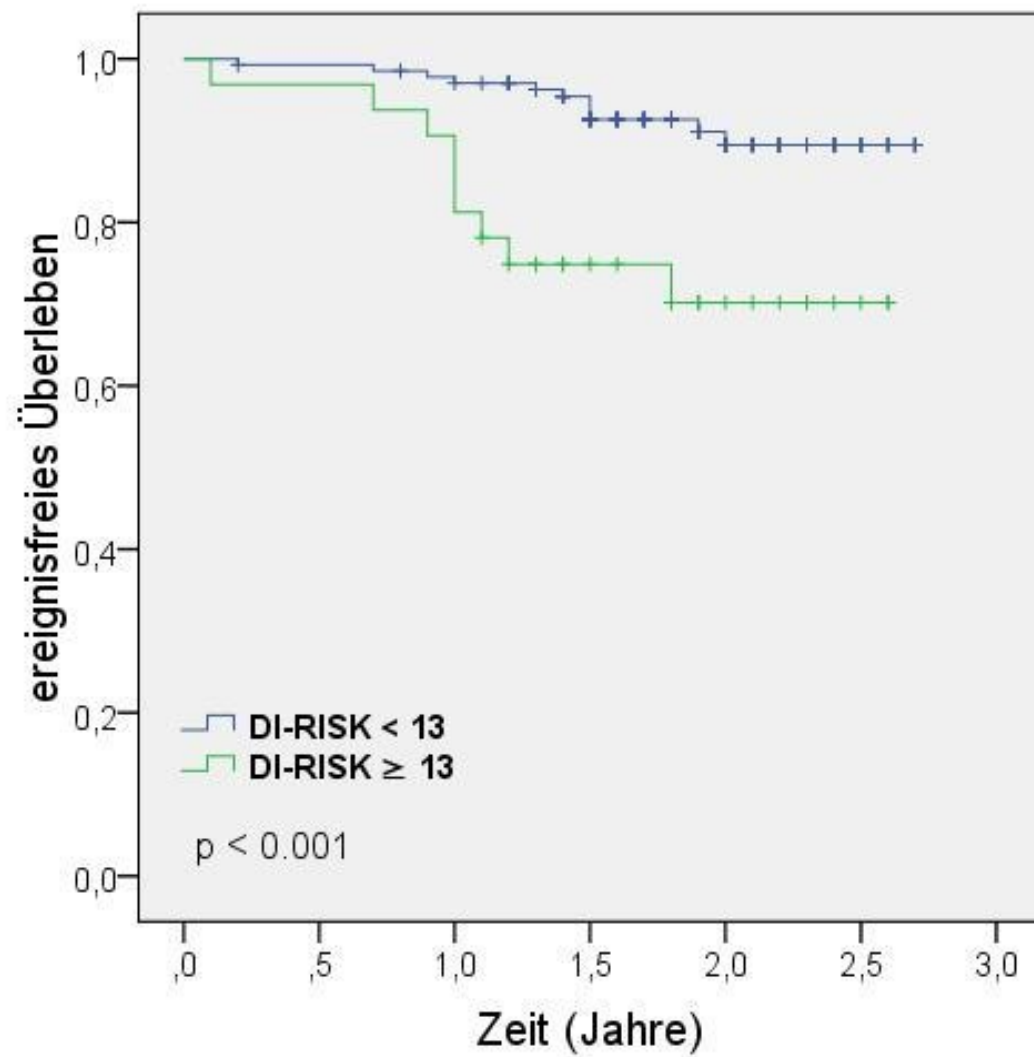


Abb. 18: Kaplan-Meier-Analyse: renales Überleben bei Stratifizierung nach DI-RISK

5 Diskussion

Widerstandsindices sind die am besten untersuchten Parameter der renalen Doppler-Sonographie.³⁷ Ihre routinemäßige Bestimmung in der sonographischen Untersuchung chronisch nierenkranker und nierentransplanterter Patienten wurde unter der Annahme etabliert, dass ein gestörtes Perfusionsverhalten der Nierengefäße spezifische Rückschlüsse auf morphologische und funktionelle renale Veränderungen liefern solle.^{48,87} Insbesondere nachdem die alleinige B-Bild-Diagnostik zumeist keine ausreichend valide histopathologische und funktionelle Beurteilung zulässt^{45,86}, wurde die Erweiterung der sonographischen Diagnostik um duplexsonographische Messungen empfohlen.^{48,82,86}

5.1 RRI als Marker renaler und systemischer Veränderungen

Renale Widerstandsindices („renal resistive indices“, RRI) wurden, nach ihrer Einführung in die klinische Nephrologie vor drei Jahrzehnten, lange unkritisch als unabhängige Marker einer lokal-renalen Schädigung der Nieren angesehen⁷¹ und nachfolgend als spezifische Prognosemarker für den Progress einer chronischen Nierenerkrankung betrachtet.^{34,58,62,65,68,80,82} Diverse *in vivo* und *in vitro* Studien zeigten jedoch, insbesondere im letzten Jahrzehnt, den Zusammenhang der RRI mit systemischen Einflussvariablen. Tublin *et al.* konnten als erste Arbeitsgruppe in einer tierexperimentellen Studie an *ex vivo* perfundierten Kaninchennieren eine signifikante Korrelation der RRI mit der systemischen Größe des Pulsdrucks nachweisen. Im Widerspruch zu bisherigen theoretischen Überlegungen⁵⁰ waren die RRI jedoch nur eingeschränkt mit dem renovaskulären Widerstand verknüpft.⁸⁷

An einem *in vivo* Schweine-Modell, bei dem durch die Arbeitsgruppe um Claudon eine 60-minütige Harnleiterobstruktion mittels Ballonkatheter induziert wurde, konnte eine enge Korrelation der RRI mit dem renalen Perfusionsdruck sowie mit dem ureteralen Druckanstieg ermittelt werden. Hingegen war ein nur schwacher Zusammenhang zum renovaskulären Widerstand zu verzeichnen. Demnach interpretierten Claudon *et al.* den RRI als einen guten Prädiktor für den renalen Perfusionsdruck, der jedoch nicht in der Lage ist, Änderungen des renalen Blutflusses zu reflektieren.¹¹

Dies bestätigte sich in der Arbeit von Murphy und Tublin, bei der an extrakorporal perfundierten Kaninchennieren durch eine akute Harnstauung eine Zunahme der RRI induziert werden konnte. Unter der Annahme, dass sich postrenale Druckverhältnisse gleichermaßen im Nierenparenchym widerspiegeln, ließe sich eine verringerte Gefäßcompliance infolge einer Abnahme des transmuralen Drucks erklären. Dadurch wurde vor allem der diastolische Blutfluss der Niere reduziert, woraus definitionsgemäß eine Erhöhung der RRI resultierte. Eine pharmakologische Erhöhung des intrarenalen Widerstandes bewirkte einen allenfalls moderaten Anstieg der RRI, womit die Gleichsetzung von RRI und intrarenalem Widerstand erneut hinterfragt wurde.⁴⁸

Bude und Rubin schlugen nach einem *in vitro* Experiment mit einem dem menschlichen Gefäßsystem simulierenden Rohrsystems vor, den Widerstandsindex in „Impedanzindex“ umzubenennen. Das untersuchte Modell erlaubte in einem Zirkulationsmodell, die vaskuläre Compliance und den vaskulären Widerstand selektiv zu verändern und somit deren Einfluss auf den Widerstandsindex zu untersuchen. Dabei stellte sich heraus, dass bei hoher Compliance des Rohrsystems eine Zunahme des Widerstandes im Modell zwar in einer Zunahme des RRI mündete, dass aber bei fehlender Compliance – entsprechend einer höhergradigen Atherosklerose des Gefäßsystems *in vivo* – kein Effekt des vaskulären Widerstandes auf den RRI zu verzeichnen war.⁸

Zusammenfassend dienten diese experimentellen Arbeiten dem Verständnis der multifaktoriellen Beeinflussung renaler Widerstandsindices *in vivo*. Sie heben hervor, dass bei der Beurteilung der RRI neben renalen Veränderungen auch extrarenale Parameter wie Pulsdruck und Gefäßcompliance als Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Diese Beobachtung widerspricht jedoch nicht zwingend einer prädiktiven Bedeutung erhöhter Widerstandsindices. Allerdings könnte sich diese prädiktive Bedeutung nicht allein aus einer Reflexion spezifischer renaler Veränderungen, sondern auch systemischer atherosklerotischer Gefäßveränderungen ergeben, da Patienten mit erhöhter kardiovaskulärer Komorbidität unabhängig von spezifischen renalen Veränderungen ein erhöhtes Risiko für renale Ereignisse besitzen. Dieses erhöhte Risiko ergibt sich bereits aus der Definition von renalen Ereignissen, welche in den meisten Kohortenuntersuchungen Todesfälle jedweder Genese einschließen.

5.2 RRI als Ausdruck einer kardialen Endorganschädigung

Die Nephrosklerose bei Hypertonikern und die diabetische Nephropathie bei Diabetikern stellen die führenden renalen Grunderkrankungen von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung dar. Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus sind zudem zentrale kardiovaskuläre Risikofaktoren. Daher sind vor allem diese Patienten oft von systemischen atherosklerotischen Veränderungen betroffen. In Analogie zu den zuvor diskutierten *ex vivo* und tierexperimentellen Studien unterstreichen verschiedene Arbeiten – insbesondere an Hypertonikern –, dass renale Widerstandsindices eher eine systemische Gefäßschädigung als eine lokale Parenchymschädigung reflektieren.^{9,15,19,30,70} Derchi *et al.* erkannten bei 279 bisher unbehandelten Patienten mit primärer arterieller Hypertonie – 183 wiesen eine milde Niereninsuffizienz auf (eGFR: 60 - 90 ml/min/1,73 m² oder Mikroalbuminurie; Serum-Kreatinin im Normbereich) – eine Assoziation erhöhter RRI (≥ 63) sowohl mit einer herabgesetzten eGFR als auch mit IMT und Pulsdruck.¹⁵

Raff *et al.* untersuchten bei 84 Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie, jedoch erhaltener glomerulärer Filtrationsrate, die Bedeutung der RRI im Vergleich zur Mikroalbuminurie als Marker einer kardiovaskulären Endorganschädigung. Dazu wurde die Kohorte einerseits anhand eines RRI-Grenzwertes von 70, andererseits anhand der Albuminausscheidung (Männer: 10 mg/Tag, Frauen: 15 mg/Tag) in je zwei Gruppen kategorisiert. Die Gruppe mit RRI ≥ 70 hatten eine höhere Pulswellengeschwindigkeit als Ausdruck der Gefäßsteifigkeit und eine höhere IMT. Zudem zeigte sie einen höheren Agatston Score als Ausdruck einer Koronargefäßsklerose. Dagegen unterschied sich die Gruppe mit einer Albuminausscheidung von ≥ 10 mg/Tag bei Männern, respektive 15 mg/Tag bei Frauen, nicht signifikant bezüglich Pulswellengeschwindigkeit, IMT und Agatston Scores von der Gruppe mit Normoalbuminurie. Anders als die Erhöhung der renalen Widerstandsindices war eine Albuminurie jedoch mit dem linksventrikulären Masseindex (LVMI) als Marker der linksventrikulären Hypertrophie assoziiert. Raff *et al.* postulierten abschließend, dass RRI ≥ 70 einer Albuminurie als Marker einer vaskulären Endorganschädigung überlegen sind.⁷⁰

Die fehlende Assoziation zwischen linksventrikulärer Hypertrophie und RRI widerspricht älteren Untersuchungen, die bei Patienten ohne höhergradige Nierenfunktionseinschränkung eine Assoziation zwischen linksventrikulärer Hypertrophie und RRI aufzeigen konnten.^{4,66,83} In Einklang damit erscheint aufgrund der engen Verknüpfung von RRI und Pulsdruck³⁰ eine

Assoziation zwischen RRI und linksventrikulärer Hypertrophie als Folge einer chronisch erhöhten kardialen Nachlast naheliegend.

In Ergänzung zu diesen klinischen Studien bei Patienten mit arterieller Hypertonie, jedoch mit erhaltener oder nur geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion^{4,15,66,70,83}, zeigten Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe erstmalig eine Assoziation der RRI mit subklinischen Markern der Atherosklerose bei Patienten mit manifester chronischer Nierenerkrankung. In einer Kohorte von 140 Patienten im K/DOQI-Stadium I – V korrelierten renale Widerstandsindices signifikant mit der Intima-Media-Dicke (IMT), dem Pulsdruck und dem Knöchel-Arm-Index. Erneut bestätigte sich, dass RRI demnach nicht nur lokal-renale Schädigungen, sondern auch systemische Atherosklerose reflektieren.³⁰

5.2.1 Kardiales Remodeling bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

Die chronische Nierenerkrankung ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse.^{5,14,22,25,57,72,77} Go *et al.* konnten in einer großen Kohorte von 1.120.295 Bewohnern Nordkaliforniens nachweisen, dass eine $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ mit einem sukzessiven Anstieg kardiovaskulärer Komplikationen, Hospitalisierungen und Todesfällen verbunden ist. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Korrektur für klassische Risikofaktoren wie Alter, Diabetes und Hypertension bestehen.²⁵ Diese enge Verknüpfung renaler und kardialer Veränderungen wird als kardiorenales Syndrom definiert.⁷⁴ Dabei führt die chronische Nierenerkrankung im Verlauf der Erkrankung zu einer linksventrikulären Hypertrophie und einer erhöhten Inzidenz einer chronischen Myokardinsuffizienz, zu der neben einer verminderten systolischen Pumpfunktion auch diastolische Funktionsstörungen beitragen.⁷⁴ In Einklang mit dem Konzept eines kardiorenenalen Syndroms konnte in diversen Arbeiten bei Patienten im Prädialyse- und Dialysestadium echokardiographisch ein myokardiales Remodeling nachgewiesen werden^{17,23,27,33}, das zusammen mit einer konzentrischen Hypertrophie die häufigsten Ursachen einer diastolischen Funktionsstörung ist.

5.2.2 Echokardiographische Parameter einer diastolischen Dysfunktion

Die diastolische Dysfunktion nimmt mit wachsender Inzidenz von ca. 1 % pro Jahr eine zunehmend zentrale Rolle in der echokardiographischen Evaluation ein.⁵⁶ Bis zu 50 % der Pa-

tienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz weisen eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf^{3,56} und erhalten demnach die Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz bzw. einer Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion („heart failure with normal left ventricular ejection fraction“, HFNEF)⁵⁹, die sich in der prognostischen Bedeutung für die betroffenen Patienten nicht von der systolischen Funktionsstörung unterscheidet.⁵⁶

Die diastolische Herzinsuffizienz wird durch erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke aufgrund erhöhter linksventrikulärer Steifigkeit, gestörter Relaxation und Füllung charakterisiert. Obgleich der diagnostische Goldstandard zur Beurteilung der diastolischen Myokardfunktion eine intraventrikuläre Druckmessung erforderte, wird sowohl in epidemiologischen Studien als auch im klinischen Alltag zumeist auf nicht-invasive Untersuchungstechniken wie die Echokardiographie zurückgegriffen. Leider findet sich bisher kein einheitlicher Konsens der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften hinsichtlich der Diagnostik einer diastolischen Dysfunktion.

Entsprechend der aktuellen Empfehlungen der European Society of Cardiology⁵⁹ müssen folgende Kriterien für die Diagnose einer HFNEF erfüllt sein: a) klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz, b) eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $> 50\%$ und ein linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex $< 97 \text{ ml/m}^2$ als Ausdruck einer normalen systolischen Funktion, c) Zeichen einer diastolischen Funktionsstörung.

Die Evaluation der diastolischen Funktion erfolgt entweder invasiv oder aber nicht-invasiv per Echokardiographie. Die echokardiographisch ermittelte E/e' Ratio bietet nach Kasner *et al.* die stärkste Korrelation zu erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken und invasiven Parametern der linksventrikulären Steifigkeit.³⁵

Obgleich die zugrundeliegenden physiologischen Vorgänge, die sich in den echokardiographisch bestimmten Parametern reflektieren, nur inkomplett verstanden sind, kann E vereinfacht als Reflexion des transmitralen Gradienten zur Füllung des linken Ventrikels betrachtet werden, während das via Gewebedoppler gemessene e' die Menge des während der frühen Füllungsphase in den linken Ventrikel strömenden Blutes widerspiegelt.⁵⁹ Hierbei kann e' im echokardiographischen Vierkammerblick sowohl am septalen als auch am lateralen Mitralklappenring gemessen werden. Nagueh *et al.* empfehlen, den aus e'_{lat} und e'_{sept} gemittelten e'_{mean} zu verwenden.

Neben der E/e' Ratio kann zudem der in Vier- und Zweikammerblick planimetrierte linke

Vorhof als indirektes Maß des linksventrikulären Füllungsdruckes und somit als Reflektor der diastolischen LV Funktion betrachtet werden.⁴⁹ Nach den Leitlinien der ESC reflektieren eine E/e' Ratio > 15 sowie ein linksatrialer Volumenindex (LAVI) $\geq 34 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ KOF einen erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck und erlauben damit die Diagnose einer diastolischen Dysfunktion. Eine HFNEF ist bei einer E/e' Ratio < 8 hingegen leitliniengemäß ausgeschlossen. Eine Ratio zwischen 8 und 15 erfordert eine zusätzliche nicht-invasive Untersuchung für die Diagnose einer diastolischen Funktionsstörung.⁵⁹ Dieses diagnostische Vorgehen steht in Analogie zu früheren Guidelines.^{2,3,88}

Obgleich die E/e' Ratio als Meilenstein in der Diagnostik der diastolischen Dysfunktion gilt^{49,59}, blieb die Validität dieses Parameters nicht unwidersprochen.^{46,61} So beobachteten Penicka *et al.* in einer Kohorte von 30 Patienten mit ungeklärter Dyspnoe und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion, dass nur bei 20 – 40 % der Patienten, bei denen in der Herzkatheteruntersuchung erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke gemessen wurden, mit Hilfe der E/e' Ratio auf eine HFNEF geschlossen werden konnte. Des Weiteren wiesen die 20 Patienten mit diagnostizierter HFNEF (linksventrikulärer enddiastolischer Druck $> 16 \text{ mmHg}$, mittels Herzkatheteruntersuchung) zu 40 % eine normale bzw. in 20 – 40 % der Fälle eine nicht diagnoseweisende E/e' Ratio auf. Die von Penicka *et al.* postulierte geringe Sensitivität und Spezifität der E/e' Ratio wird jedoch durch die kleine Studienkohorte in ihrer Aussagekraft limitiert.⁶¹ Dennoch erscheint eine weitere kritische Überprüfung der nicht-invasiven diagnostischen Kriterien erforderlich, um ein stufenweises Diagnostikschema zur Erfassung einer diastolischen Dysfunktion zu standardisieren.³⁸

Entsprechend dieser widersprüchlichen Ergebnisse wird gemäß der neueren Empfehlungen der EAE/ASE von der alleinigen Betrachtung der E/e' Ratio bezüglich der echokardiographischen Evaluation der diastolischen Funktion abgeraten.⁴⁹ Stattdessen soll die Evaluation der diastolischen Funktionsstörung durch andere echokardiographische Parameter an spezifische Fragestellungen hinsichtlich Relaxation, Steifigkeit und / oder Füllungsdruck des linken Ventrikels individuell angepasst werden.⁴⁹

Trotz dieser kontroversen Betrachtungen konnte sich in den letzten Jahren für epidemiologische Untersuchungen der diastolischen Myokardinsuffizienz die Bestimmung der E/e' Ratio etablieren.^{33,60}

5.2.3 RRI und diastolische Dysfunktion

Nachdem renale Widerstandsindices eine enge Verknüpfung zu Pulsdruck und linksventrikulärem Masseindex zeigen, welche ihrerseits Prädiktoren für die Entstehung einer diastolischen linksventrikulären Funktionsstörung sind, entsteht die Vermutung, dass die RRI zudem mit echokardiographischen Markern einer diastolischen Dysfunktion assoziiert sind. In einer Kohorte aus 99 Patienten mit behandelter essentieller Hypertonie untersuchten Ogata *et al.* 2003 erstmalig den Zusammenhang von RRI und echokardiographischen Parametern der diastolischen Funktion. Hierbei zeigten sich positive Korrelationen der renalen Widerstandsindices mit der echokardiographisch bestimmten A/E Ratio sowie der Dezelerationszeit der E-Welle („deceleration time“, DT).⁵²

Tedesco *et al.* beschrieben ferner in einer Kohorte von 566 Patienten mit einer essentiellen Hypertonie im Stadium I – II, dass Patienten mit einem $RRI \geq 70$ eine schlechtere diastolische Funktion als diejenigen mit einem $RRI < 70$ besaßen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Kohorte wiesen sie eine kleinere E/A Ratio auf. Diese steht zwar als ein weiterer Marker der diastolischen Dysfunktion zur Verfügung⁴⁹, die Nützlichkeit wird jedoch dadurch geschmälert, dass die E/A Ratio initial abfällt, im weiteren Verlauf jedoch wieder ansteigt. Zudem war in der Kohorte von Tedesco *et al.* eine längere Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der Gruppe der Patienten mit höheren RRI-Werten zu verzeichnen. Des Weiteren wiesen diese Patienten eine verlängerte isovolumetrische Relaxationszeit („isovolumic relaxation time“, IVRT) auf, die in unserer Studienkohorte jedoch nicht mitbestimmt wurde. In Einklang mit unseren Ergebnissen, ergab sich eine positive Assoziation der RRI mit der DT. Zudem stützte die zusätzliche Gewebedoppleruntersuchung den Zusammenhang der RRI mit der diastolischen Herzfunktion dahingehend, dass Patienten mit einem $RRI \geq 70$ eine kleinere per Gewebedoppler gemessene e'/a' Ratio zeigten, welche leitliniengemäß neben der E/e' Ratio die stärkste Korrelation mit LV Füllungsdrücken aufweist⁴⁹, jedoch nach Kasner *et al.* eine geringere Spezifität als die E/e' Ratio besitzt.³⁵ Weitere Assoziationen der RRI mit einem höheren Lebensalter, einer größeren IMT, einem höheren Pulsdruck und dem linksventrikulären Masseindex waren zudem im Einklang mit unseren Ergebnissen. Tedesco *et al.* beschrieben demnach die RRI als einen guten klinischen Marker zur Früherkennung einer Endorganschädigung sowie der daraus resultierenden kardiovaskulären Komplikationen bei hypertensiven Patienten.⁸³

Ebenso konnten MacIsaac *et al.* in einer Kohorte von 167 Typ-2-Diabetikern nachweisen, dass erhöhte renale Widerstandsindices eine diastolische Insuffizienz widerspiegeln. Dabei zeigten 108 Patienten eine systolische und / oder diastolische linksventrikuläre Dysfunktion und mehr als 50 % der Kohorte hatten bereits eine chronische Nierenerkrankung, definiert als Albuminurie und / oder Verminderung der eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Die Diagnose der diastolischen Dysfunktion erfolgte in Anlehnung an die nationalen Konsensuspaper, ohne dass die genauen Definitionen aufgeführt wurden. Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion wiesen signifikant höhere renale Widerstandsindices auf (72 ± 6) als Patienten mit einer unauffälligen Echokardiographie (66 ± 6); nach Stratifizierung der renalen Widerstandsindices (größer vs. kleiner 70) wiesen Patienten mit einer diastolischen Funktionsstörung doppelt so häufig ein RRI > 70 auf. In Analogie zu den Ergebnissen von Tedesco *et al.*, jedoch in Widerspruch zu der aktuellen Arbeit, korrelierten renale Widerstandsindices signifikant mit der E/A Ratio. Im Einklang mit unseren Ergebnissen korrelierten sie darüber hinaus einerseits mit der E/e'_{sept} Ratio andererseits bestand ein signifikanter Zusammenhang mit der Fläche des linken Atriums. Auch nach Korrektur für Alter, Diabetesdauer, BMI, Blutdruck, Albuminausscheidung, eGFR, Einnahme eines RAAS-Blockers, sowie Parameter der systolischen Herzfunktion persistierte eine signifikante Assoziation der RRI mit Markern der diastolischen Dysfunktion. Dies stützt die Hypothese der Arbeitsgruppe um MacIsaac, dass Gefäß- und Myokardsteifigkeit bei Diabetikern gemeinsamen pathophysiologischen Vorgängen zu Grunde liegen, welche laut der Autoren den Zusammenhang einer Nierenfunktionseinschränkung mit einem schlechten kardiovaskulären Outcome bei Patienten mit Typ-2-Diabetes erklären ließe.⁴²

Die Ergebnisse dieser großen Kohortenstudien an Hypertonikern und Diabetikern, die eine starke Assoziation der RRI mit Parametern der diastolischen Dysfunktion beschrieben, warfen die Frage auf, ob sich dieser Zusammenhang auch bei chronischer Nierenerkrankung bestätigen würde. In unserer Studie korrelierten renale Widerstandsindices einerseits mit Parametern einer linksventrikulären Hypertrophie wie der relativen Wanddicke (RWT) und dem linksventrikulären Masseindex (LVMI). Circa ein Viertel unserer Patienten zeigten eine konzentrische Hypertrophie und knapp zwei Drittel ein myokardiales konzentrisches Remodeling, so dass eine hohe Prävalenz diastolischer Funktionsstörungen erwartet werden konnte. In Einklang damit konnte nur bei 70 (36 %) Patienten eine diastolische Funktionsstörung nach den Emp-

fehlungen der ESC⁵⁹ ausgeschlossen werden ($E/e'_{\text{mean}} < 8$). Hingegen hatten 9 (5 %) Patienten mit einem $E/e'_{\text{mean}} > 15$ Zeichen erhöhter linksventrikuläre Füllungsdrücke, während der Großteil der Studienpatienten (72; 37 %) mit einem $E/e'_{\text{mean}} 8 - 15$ in einem intermediären Bereich liegen, so dass leitliniengemäß zusätzliche Untersuchungen zur Definition einer diastolischen Dysfunktion erforderlich wären. Da der Schwerpunkt der vorgelegenen Arbeit nicht auf eine Kategorisierung der Studienpatienten hinsichtlich der diastolischen Myokardfunktion, sondern auf die Assoziation der E/e'_{mean} Ratio mit den renalen Widerstandsindices gelegt wurde, erfolgte keine weitere differenzierte Aufteilung dieser Patienten mit intermediären echokardiographischen Parametern. Vielmehr erfolgte mittels Korrelationsanalyse eine Überprüfung des Zusammenhangs dieses vordefinierten echokardiographischen Parameters mit den duplexsonographischen Messgrößen.

In Einklang mit unserer initialen Hypothese waren die RRI signifikant mit der E/e'_{mean} Ratio und dem linksatrialen Volumenindex (LAVI) als Ausdruck eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks verknüpft. Hingegen unterschieden sich die RRI in den nach ASE kategorisierten Subgruppen der E/e'_{mean} Ratio nicht signifikant. Dies könnte darin begründet sein, dass es nur wenige Patienten in unserer Studienkohorte gab, die ein $E/e'_{\text{mean}} > 15$ zeigten.

5.3 Renale Widerstandsindices als Prognosemarker bei CKD

In großen epidemiologischen Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung erwiesen sich wiederholt das Ausmaß der Proteinurie und der arteriellen Hypertonie sowie die eGFR als zentrale Prädiktoren für eine Progression der chronischen Nierenerkrankung.^{29,36,40,63} Da diese drei Messparameter für einen einzelnen Patienten die Progredienz der renalen Erkrankung jedoch nur unpräzise vorhersagen, erscheint die Etablierung weiterer klinischer Marker wünschenswert.

Als klinischen Marker hielten verschiedene Autoren dafür die renalen Widerstandsindices („renal resistive indices“, RRI) als geeignet. 1997 diskutieren Petersen *et al.* als erste Arbeitsgruppe die RRI als adäquate klinische Parameter, um eine Progression der Nierenerkrankung vorherzusagen. Hierzu wurde ein kleines Kollektiv von 21 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung über 18 – 21 Monaten nachverfolgt. Initial wurden die RRI, sowie alle dreieinhalb Monate das Serum-Kreatinin zur Erfassung der Nierenfunktionsverschlechterung gemessen.

In der multiplen Regressionsanalyse war die Progression der Niereninsuffizienz signifikant mit den RRI zu Untersuchungsbeginn assoziiert. Auch nach Kategorisierung der Patienten nach dem Median von $\text{RRI} = 75$ ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Kreatininanstieges, so dass ein $\text{RRI} \geq 75$ als ein Prädiktor für die Progression einer Niereninsuffizienz aufgezeigt werden konnte.⁶²

Der prädiktive Wert der RRI wurde im selben Jahr von Platt *et al.* in einer Arbeit an 34 Patienten mit einer Lupusnephritis bestätigt. Renale Widerstandsindices korrelierten zu Untersuchungsbeginn signifikant mit bioptischen Zeichen einer chronischen Nierenschädigung. Zudem zeigte sich der RRI im Regressionsmodell neben einem Chronizitäts-Index als alleiniger unabhängiger Prädiktor für das renale Outcome. Insbesondere bei Diskordanz von RRI und Serum-Kreatinin seien die RRI geeignet, eine Prognose der renalen Erkrankung zu erlauben. So hatten Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin ($\geq 1,4 \text{ mg/dl}$), aber normalen RRI (< 70) ein besseres renales Outcome als diejenigen mit einer Erhöhung beider Parameter. Die kurze Nachbeobachtung von durchschnittlich weniger als zwei Jahren erlaubte jedoch keine Aussage über den langzeitprognostischen Wert der renalen Widerstandsindices bei Patienten mit Lupusnephritis.⁶⁵

In einer retrospektiven Arbeit überprüften Splendiani *et al.* in einer selektiven Kohorte von 28 Glomerulonephritis-Patienten die renalen Widerstandsindices als prognostischen Marker des renalen Outcomes. Dabei wurden die RRI und das Serum-Kreatinin zu Studienbeginn mit dem Serum-Kreatinin nach einer Follow-Up-Periode von drei Jahren verglichen. Dabei war eine signifikante Assoziation der initialen RRI mit dem Kreatininanstieg zu verzeichnen. Die Patienten mit $\text{RRI} < 70$ zeigten nach drei Jahren keine Änderung des Serum-Kreatinins, wohingegen in der Gruppe mit $\text{RRI} \geq 70$ ein Anstieg von 42 % zu verzeichnen war. Die renalen Widerstandsindices versprachen damit nach Splendiani *et al.*, eine gute prädiktive Aussage bezüglich des renalen Outcome zu besitzen.⁸⁰

In einem Kollektiv von 162 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung beschrieben Radermacher *et al.* einen $\text{RRI} \geq 80$ neben einer Proteinurie als unabhängigen Prädiktor für die renalen Endpunkte Abnahme des Serum-Kreatinins um $\geq 50 \%$ und Dialysepflichtigkeit als Ausdruck einer Progredienz der Nierenerkrankung sowie Tod.⁶⁸

Auch Ikee *et al.* hielten die renalen Widerstandsindices als geeignete prognostische Marker für das renale Outcome. In einer kleinen Kohorte von 33 nierenbiopsierten Patienten korre-

lierten die RRI signifikant mit einer Glomerulosklerose, tubulointerstitiellen Veränderungen und einer renalen Arteriosklerose. 8 Patienten, die nach einer mittleren Follow-Up-Zeit von 58 ± 16 Monaten eine Progression ihrer Nierenfunktionseinschränkung in Form eines Kreatininanstiegs um 50 % erfuhren, zeigten zum Zeitpunkt der Biopsie deutlich höhere RRI-Werte (60 ± 6) im Vergleich zu den anderen Patienten (54 ± 5).³⁴

Parolini *et al.* überprüften die Validität des am häufigsten verwendeten RRI-Grenzwertes von 70. Von 177 Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung im K/DOQI-Stadium ≤ 4 wurden 86 Patienten durchschnittlich 5,1 Jahre nachbeobachtet; 12 Patienten hatten ein Follow-Up für 9 – 11 Jahre. Nach unserem Wissensstand ist dies die bisher längste Follow-Up-Studie über die renalen Widerstandsindices. Dabei ergab sich bei Studienbeginn eine signifikante Korrelation der RRI mit der eGFR und dem Lebensalter. Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zur Proteinurie. In der multivariaten linearen Regressionsanalyse identifizierten Parolini *et al.* einen $\text{RRI} \geq 70$ als unabhängigen Risikofaktor für die Progredienz einer chronischen Niereninsuffizienz.⁵⁸ Allerdings schränkte die uneinheitliche Nachbeobachtungszeit die Validität ein, zumal nur die Hälfte der Patienten überhaupt nachbeobachtet wurde.

In einem vierjährigen Follow-Up erkannten auch Sugiura *et al.* bei 281 nierenkranken Patienten neben einer Proteinurie $\geq 1,0$ g/g, einer $\text{eGFR} \leq 50$ ml/min/1,73 m² und einem systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg einen $\text{RRI} \geq 70$ als unabhängigen Prädiktor für eine Nierenfunktionsverschlechterung⁸², womit sie eine vorherige Analyse des gleichen Studienkollektivs mit kürzerem Follow-Up bestätigen konnten.⁸¹

Neben Kohorten mit manifester Nierenerkrankung konnte zudem bei Kohorten mit hohem kardiovaskulären Risikoprofil, jedoch ohne manifeste Einschränkung der Nierenfunktion zu Untersuchungsbeginn ein Zusammenhang zwischen renalen Widerstandsindices und eine zukünftigen Nierenfunktionsverschlechterung gezeigt werden. In einer Kohorte von 112 nierengesunden Patienten mit einer essentiellen Hypertonie erkannten auch Okura *et al.* die Assoziation hoher Widerstandsindices mit einer zukünftigen Funktionseinschränkung der Niere. Die Arbeitsgruppe konnte nach einer Beobachtungszeit von 12 Monaten zeigen, dass Patienten mit initial hohen RRI-Werten (≥ 70) einen signifikant höheren Anstieg der Cystatin C Werte aufwiesen als Patienten mit niedrigen RRI-Werten (< 70).⁵⁴

Platt *et al.* untersuchten bereits 1994 als erste Arbeitsgruppe in einer Kohorte von 98 Diabe-

tikern – zusammengesetzt aus 34 Patienten ohne Nephropathie, 23 mit beginnender Nephropathie und 41 mit manifester Nephropathie – die Rolle der renalen Widerstandsindices hinsichtlich der Prognose einer diabetischen Nephropathie im Vergleich zu etablierten klinischen und laborchemischen Parametern. Sie konnten einerseits zeigen, dass Patienten mit manifester diabetischer Nephropathie zu Studienbeginn signifikant höhere RRI aufwiesen (83 ± 11) andererseits erreichten Diabetiker mit einem $\text{RRI} \geq 70$ nach einer Follow-Up-Zeit von 12 – 24 Monaten häufiger die renalen Endpunkte – neu aufgetretene Proteinurie, Verdoppelung des initialen Serum-Kreatinins, Dialysepflichtigkeit oder Nierentransplantation – als Patienten mit einem $\text{RRI} < 70$ (25 % vs. 4 %).⁶⁴

Zudem überprüften Nosadini *et al.* in einer Kohorte von 157 Diabetikern mit prävalenter Hypertonie, Mikroalbuminurie und einem insgesamt hohen kardiovaskulären Risiko einen $\text{RRI} \geq 80$ als geeigneten Prädiktor, eine Verschlechterung der Nierenfunktion vorherzusagen. Die Follow-Up-Zeit betrug 7,1 bis 9,2 Jahre. Der primäre Endpunkt, Verlust der eGFR um $\geq 3,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pro Jahr, wurde mehr als zweimal häufiger in der Gruppe mit einem $\text{RRI} \geq 80$ beobachtet. Zudem entwickelten die Patienten der höheren RRI-Gruppe im Follow-Up häufiger eine manifeste Proteinurie (24 %) als jene mit $\text{RRI} < 80$ (5 %). Demnach besaßen die renalen Widerstandsindices selbst in Stadien, in denen die eGFR noch als normal anzusehen war, einen starken Vorhersagewert hinsichtlich des Outcomes der diabetischen Nephropathie.⁵¹

Schließlich gingen Masulli *et al.* der Frage nach, welchen Vorhersagewert renale Widerstandsindices bei Diabetikern mit geringem Risiko, eine diabetische Nephropathie zu entwickeln, besitzen. Dazu verglichen sie 88 Typ-2-Diabetiker mit einer Kontrollgruppe aus 37 Nicht-Diabetikern und bestimmten jeweils RRI, Serum-Kreatinin, eGFR und Albuminausscheidung. Hier ließ sich ein signifikanter Unterschied der RRI von 69 ± 5 in der Diabetiker-Gruppe im Vergleich zu 59 ± 5 der Kontrollgruppe verzeichnen. RRI-Werte ≥ 80 , die nach bisherigen Erkenntnissen mit der Progression einer Nephropathie bei Diabetikern assoziiert waren, zeigten sich in keiner der beiden Gruppen. Für die Follow-Up-Zeit von 4,5 Jahren wurde die Diabetiker-Gruppe folglich nach einem $\text{RRI} \geq 73$ kategorisiert, entsprechend der 80. Perzentilen der normalverteilten RRI-Werte. Die Gruppe mit höheren RRI-Werten ($n = 21$) zeigten bei Einschluss bereits eine signifikant höhere Albuminausscheidung und wiesen nach der Beobachtungszeit eine signifikante Progredienz der Albuminausscheidung auf, welche bei Pati-

enten mit einem $RRI < 73$ ($n = 67$) nicht beobachtet wurde. Des Weiteren fiel in der Gruppe mit $RRI \geq 73$ die eGFR signifikant von 91,8 ml/min auf 66,5 ml/min – bei Patienten mit einem $RRI < 73$ war jedoch keine signifikante Abnahme zu verzeichnen.⁴⁴

Zusammenfassend konnte somit in diesen Kohortenstudien ein Grenzwert der RRI zwischen 60 und 80 als Prädiktor für ein schlechtes Outcome sowohl des Neuauftretens einer glomerulären Schädigung bei Risikopatienten, als auch für die Progredienz einer bereits manifesten chronischen Nierenerkrankung gezeigt werden (Tab. 8).^{34,58,62,65,68,80,82} Diese große Spannweite der Grenzwerte lässt jedoch Zweifel an der klinischen Bedeutung der RRI hinsichtlich Prognose und Therapie aufkommen.

Auch wir sehen, dass höhere RRI mit schlechtem renalen Outcome einhergehen. Obwohl die Nachbeobachtungszeit dieses Studienkollektivs mit $1,8 \pm 0,5$ Jahren kurz ist, ist sie die bislang zweitgrößte Studienkohorte, welche zudem im Vergleich zu einigen der in Tabelle 8 aufgeführten Kohortenstudien^{34,80} ein streng prospektives Studiendesign besitzt.

5.4 DI-RISK als Korrekturgröße extrarenaler Störfaktoren

Nachdem die renalen Widerstandsindices nicht nur organ-spezifische Veränderungen widerspiegeln, sondern auch systemische atherosklerotische Gefäßveränderungen reflektieren, erscheint die Definition nierenspezifischerer Ultraschallmarker aus nephrologischer Sicht wünschenswert.

In einer vorherigen Dissertationsarbeit unserer Arbeitsgruppe wurde an einem nierengesunden Studienkollektiv bei 152 Probanden im Alter von 21 – 50 Jahren untersucht, ob durch die simultane Messung renaler und lienaler Widerstandsindices („splenic resistive index“, SRI) eine Korrektur der RRI bezüglich externer atherosklerotischer Einflussfaktoren möglich und damit eine organspezifischere Aussage der Widerstandsindices zulässig ist. Diese Hypothese fußt auf der Annahme, dass sich systemische atherosklerotische Gefäßveränderungen in ähnlichem Ausmaß in renalen und lienalen Widerstandsindices reflektieren. Es konnte zunächst bestätigt werden, dass renale und lienale Widerstandsindices bei Nierengesunden miteinander korrelieren. SRI und RRI waren zudem positiv mit der IMT und dem Lebensalter assoziiert. Dies unterstützte die Überlegung, dass durch die Subtraktion der lienalen von den renalen Widerstandsindices („difference of resistive indices of spleen and kidney“, DI-RISK) syste-

Autor (Jahr)	Kohorte	n	Grenzwert	Follow-Up	Ergebnis
Petersen (1997)	CKD	21	75	1,5 – 1,8 Jahre	+
Platt (1997)	Lupusnephritis	34	70	1,5 Jahre***	+
Radermacher (2002)	CKD	162	80	3 ± 1,4 Jahre	+
Splendiani (2002)	Glomerulonephritis	28	70	3 Jahre	+
Ikee (2005)	CKD	33	*	58 ± 1,3 Jahre	(+)
Parolini (2009)	CKD	177	70	5,9 ± 2,9 Jahre	+
Sugiura (2011)	CKD	281	70	4 Jahre	+
aktuelle Kohorte (2011)	CKD	195	80	1,8 ± 0,5 Jahre	+
Platt (1994)	Diabetiker	98	70	1 – 2 Jahre	+
Nosadini (2006)	Diabetiker	157	80	7,8 Jahre	+
Masulli (2009)	Diabetiker	88	73**	4 ± 0,4 Jahre	+
Okura (2010)	essentielle Hypertonie	112	70	1 Jahr	+

Tab. 8: Kohortenstudien: Prädiktiver Wert der RRI

+ signifikante unabhängige Prädiktion, (+) univariate Prädiktion

Follow-Up Zeit als Mittelwert ± Standardabweichung (soweit angegeben)

* Ein initialer RRI = 60 ± 6 war mit einem Kreatininanstieg um 50 % während des Follow-Up verbunden **80. Perzentile der normalverteilten Kohorte ***Median

mische Störfaktoren rechnerisch eliminiert werden und damit eine organspezifischere Aussage der Widerstandsindices erhalten werden kann. In Einklang mit diesen Überlegungen korrelierte der DI-RISK bei gesunden Probanden weder mit etablierten Markern der Atherosklerose wie der IMT noch mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen oder einer positiven Familienanamnese. Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter blieb jedoch bestehen. 95 % aller nierengesunden Probanden wiesen einen DI-RISK zwischen $-2,7$ und $+12,8$ auf.²⁶

Vor diesem Hintergrund initiierten wir die Messung des DI-RISK bei chronisch nierenkranken Patienten, um zu überprüfen, ob dieser neue duplexsonographische Marker eine selektive Reflektion organspezifischer Nierenschädigungen ermöglicht. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit gestützt. Wir bestätigten zunächst, dass renale Widerstandsindices zahlreichen extrarenalen Einflussfaktoren unterliegen, so dass eine selektive renale Prädiktion nur eingeschränkt möglich ist. Neben bereits etablierten systemischen Einflussvariablen wie Alter, Herzfrequenz, Pulsdruck und IMT konnten wir die diastolische Dysfunktion als eine neue extrarenale Einflussvariable bei CKD Patienten detektieren.

In Einklang mit unserer Hypothese ist der DI-RISK selektiv mit der eGFR assoziiert und steht nicht im Zusammenhang mit extrarenalen Faktoren wie Lebensalter, Pulsdruck, IMT, Herzfrequenz sowie echokardiographischen Parametern wie der E/e' Ratio oder dem linksatrialen Volumenindex (LAVI) als Korrelat einer möglichen diastolischen Dysfunktion. Darüber hinaus konnten wir während unserer Nachbeobachtungszeit über $1,8 \pm 0,5$ Jahre erstmalig zeigen, dass ein erhöhter DI-RISK (≥ 13) in ähnlicher Weise wie erhöhte RRI (≥ 80) mit einem schlechteren renalen Outcome verknüpft ist. Dies legt die Überlegung nahe, die Aussagekraft renaler Widerstandsindices mit der Berechnung des DI-RISK zu erhöhen und damit einen validen organspezifischen Prognosemarker für chronisch nierenkranke Patienten zu etablieren. Zwar übertrifft die prognostische Bedeutung des DI-RISK nicht die der renalen Widerstandsindices, allerdings wurde – in Analogie zu früheren nephrologischen Kohortenstudien – als renaler Endpunkt das Auftreten von Dialysepflichtigkeit und Tod gewählt. Da die renalen Widerstandsindices – anders als der DI-RISK – atherosklerotische Gefäßveränderungen reflektieren, sollten sie als Prognosemarker für die Mortalität dem DI-RISK überlegen sein, was sich in einer befriedigenden Prädiktion des kombinierten Endpunktes reflektiert. Zukünftige Analysen unserer Patienten werden erlauben, genauer zwischen nierenspezifischen Endpunkten

(Halbierung der glomerulären Filtrationsrate, Dialysepflichtigkeit) und nierenunspezifischen Endpunkten (Mortalität) zu differenzieren.

5.5 Limitationen

Aufgrund fehlender histologischer Untersuchungsdaten kann die Hypothese, dass der DI-RISK spezifischer renale Veränderungen reflektiert als die RRI, nur indirekt erbracht werden. Nur 33 von 195 Patienten wurden Nierenbiopsiert und zumeist lag die Nierenbiopsie bei Studienbeginn bereits längere Zeit zurück. Damit war keine standardisierte Beurteilung der Nierenbiopsien möglich. Die Mehrzahl der Patienten wiesen jedoch Nierenerkrankungen auf, welche in der klinischen Routine keine biopsische Untersuchungen erfordern – insbesondere hypertensive und diabetische Nephropathie, aber ebenso auch eine autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) und eine Refluxnephropathie. Aus ethischen Gründen wurde bewußt gegen eine Studienbiopsie entschieden, welche mit einer nicht vernachlässigbaren Komplikationsrate einhergehen. Eine weitere Limitation dieser Studie war die kurze Nachbeobachtungszeit der Kohorte, welche dadurch ausschließlich die Erfassung der renalen Endpunkte Dialysepflichtigkeit und Tod zuließ. Die fortlaufende Nachbeobachtung wird in Zukunft auch den renalen Endpunkt Halbierung der eGFR mit einbeziehen und somit eine spezifische Untersuchung des DI-RISK als nierenspezifischen Ultraschallparameter erlauben.

5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Ziel dieser Untersuchung war es hervorzuheben, dass die seit Jahren in der nephrologischen Duplexsonographie etablierten renalen Widerstandsindices (RRI) einer Vielzahl extrarenaler Einflussgrößen unterliegen und damit eine valide und spezifische Aussage hinsichtlich der renalen Prognose chronisch nierenkranker Patienten in Frage gestellt werden muss. Die nach unserem Wissensstand erstmalig gezeigte Assoziation der RRI mit Parametern einer diastolischen Dysfunktion bei CKD Patienten verdeutlicht, dass renale Widerstandsindices kardiovaskuläre Endorganschädigung widerspiegeln und somit eine nur bedingte selektive Prognoseabschätzung der Nierenfunktion zulassen können. Die simultane Bestimmung lienaler Widerstandsindices, die gleichen extrarenalen Störgrößen ausgesetzt sind, und die anschließende Differenzbildung beider Indices (DI-RISK) könnte eine rechnerische Elimination dieser

extrarenalen Störgrößen ermöglichen.

Zusammenfassend lassen sich in dieser Studie alle drei Ausgangshypothesen bestätigen:

1. Bei CKD Patienten korrelieren renale Widerstandsindices mit echokardiographischen Parametern einer diastolischen Funktionseinschränkung wie der E/e' Ratio und dem linksatrialen Volumenindex.
2. Bei CKD Patienten sind renale Widerstandsindices und die Differenz aus renalen und lienalen Widerstandsindices (DI-RISK) reziprok mit der glomerulären Filtrationsrate assoziiert.
3. Bei CKD Patienten steht der DI-RISK nicht im Zusammenhang mit extrarenalen Größen wie IMT, Lebensalter, Pulsdruck und echokardiographischen Parametern einer diastolischen Dysfunktion.

Über diese Ausgangshypothesen hinaus konnte erstmals der DI-RISK als Prädiktor für ein schlechtes renales Outcome aufgezeigt werden. Die fortlaufende Nachbeobachtung dieser Studienkohorte wird zeigen, ob sich der DI-RISK auch nach längerer Nachbeobachtungszeit eignet, eine organspezifischere Prognoseabschätzung chronisch nierenkranker Patienten zu erlauben.

Literaturverzeichnis

1. Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Zentrallabor, Leitung: Prof. Dr. med Jürgen Geisel, M.A. URL: http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor [Stand: August 2011].
2. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J*, 19(7):990–1003, 1998.
3. W. P. Abhayaratna, T. H. Marwick, W. T. Smith, and N. G. Becker. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*, 92(9):1259–1264, 2006.
4. B. Alterini, F. Mori, E. Terzani, M. Raineri, A. Zuppiroli, G. D. S. Pierre, S. Favilli, A. D’Agata, and G. Fazzini. Renal resistive index and left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a close link. *Ann Ital Med Int*, 11(2):107–113, 1996.
5. K. Amann, C. Wanner, and E. Ritz. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system. *J Am Soc Nephrol*, 17(8):2112–2119, 2006.
6. B. C. Astor, S. I. Hallan, E. R. Miller, E. Yeung, and J. Coresh. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the us population. *Am J Epidemiol*, 167(10):1226–1234, 2008.
7. S. M. Bagshaw, D. N. Cruz, N. Aspromonte, L. Daliento, F. Ronco, G. Sheinfeld, S. D. Anker, I. Anand, R. Bellomo, T. Berl, I. Bobek, A. Davenport, M. Haapio, H. Hillege, A. House, N. Katz, A. Maisel, S. Mankad, P. McCullough, A. Mebazaa, A. Palazzuoli, P. Ponikowski, A. Shaw, S. Soni, G. Vescovo, N. Zamperetti, P. Zanco, C. Ronco, and A. D. Q. I. C. Group. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*, 25(5):1406–1416, 2010.
8. R. O. Bude and J. M. Rubin. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology*, 211(2):411–417, 1999.

9. S. Buscemi, S. Verga, J. A. Batsis, S. Cottone, A. Mattina, A. Re, M. Arnone, S. Citarda, and G. Cerasola. Intra-renal hemodynamics and carotid intima-media thickness in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*, 86(3):177–185, 2009.
10. G. Cerasola, E. Nardi, A. Palermo, G. Mulè, and S. Cottone. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *J Nephrol*, 24(1):1–10, 2011.
11. M. Claudon, C. E. Barnewolt, G. A. Taylor, P. S. Dunning, R. Gobet, and A. B. Badawy. Renal blood flow in pigs: changes depicted with contrast-enhanced harmonic US imaging during acute urinary obstruction. *Radiology*, 212(3):725–731, 1999.
12. A. J. Collins, R. N. Foley, C. Herzog, B. M. Chavers, D. Gilbertson, A. Ishani, B. L. Kasiske, J. Liu, L.-W. Mau, M. McBean, A. Murray, W. S. Peter, H. Guo, Q. Li, S. Li, S. Li, Y. Peng, Y. Qiu, T. Roberts, M. Skeans, J. Snyder, C. Solid, C. Wang, E. Weinhandl, D. Zaun, C. Arko, S.-C. Chen, F. Dalleska, F. Daniels, S. Dunning, J. Ebben, E. Frazier, C. Hanzlik, R. Johnson, D. Sheets, X. Wang, B. Forrest, E. Constantini, S. Everson, P. W. Eggers, and L. Agodoa. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*, 55(1 Suppl 1):S1–420, A6–7, 2010.
13. J. Coresh, E. Selvin, L. A. Stevens, J. Manzi, J. W. Kusek, P. Eggers, F. V. Lente, and A. S. Levey. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, 298(17):2038–2047, 2007.
14. L. S. Dalrymple, R. Katz, B. Kestenbaum, M. G. Shlipak, M. J. Sarnak, C. Stehman-Breen, S. Seliger, D. Siscovick, A. B. Newman, and L. Fried. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. *J Gen Intern Med*, 26(4):379–385, 2011.
15. L. E. Derchi, G. Leoncini, D. Parodi, F. Viazzi, C. Martinoli, E. Ratto, S. Vettoretti, V. Vaccaro, V. Falqui, C. Tomolillo, G. Deferrari, and R. Pontremoli. Mild renal dysfunction and renal vascular resistance in primary hypertension. *Am J Hypertens*, 18(7):966–971, 2005.
16. R. B. Devereux, D. R. Alonso, E. M. Lutas, G. J. Gottlieb, E. Campo, I. Sachs, and N. Reich. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 57(6):450–458, 1986.

17. M. Essig, B. Escoubet, D. de Zuttere, F. Blanchet, F. Arnoult, E. Dupuis, C. Michel, F. Mignon, F. Mentre, C. Clerici, and F. Vrtovsnik. Cardiovascular remodelling and extracellular fluid excess in early stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 23(1):239–248, 2008.
18. M. Fischer, A. Baessler, H. W. Hense, C. Hengstenberg, M. Muscholl, S. Holmer, A. Döring, U. Broeckel, G. Riegger, and H. Schunkert. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J*, 24(4):320–328, 2003.
19. E. Florczak, M. Januszewicz, A. Januszewicz, A. Prejbisz, M. Kaczmarska, I. Michalowska, M. Kabat, T. Rywik, D. Rynkun, T. Zieliński, B. Kusmierczyk-Droszcz, B. Pregowska-Chwala, G. Kowalewski, and P. Hoffman. Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never-treated essential hypertension. *Blood Press*, 18(1-2):55–61, 2009.
20. R. N. Foley, A. M. Murray, S. Li, C. A. Herzog, A. M. McBean, P. W. Eggers, and A. J. Collins. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*, 16(2):489–495, 2005.
21. N. K. Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39(2 Suppl 1):S1–266, 2002.
22. L. F. Fried, M. G. Shlipak, C. Crump, A. J. Bleyer, J. S. Gottdiener, R. A. Kronmal, L. H. Kuller, and A. B. Newman. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol*, 41(8):1364–1372, 2003.
23. O. Gedikli, M. Baykan, K. Kaynar, G. Ozkan, L. Korkmaz, S. Ozturk, I. Durmus, S. Kaplan, and S. Celik. Assessment of left ventricular systolic synchronization in patients with chronic kidney disease and narrow QRS complexes. *Echocardiography*, 26(5):528–533, 2009.
24. M. K. Gerhart, S. Seiler, O. S. Grün, K. S. Rogacev, D. Fliser, and G. H. Heine. Indices of systemic atherosclerosis are superior to ultrasound resistance indices for prediction of allograft survival. *Nephrol Dial Transplant*, 25(4):1294–1300, 2010.

25. A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan, C. E. McCulloch, and C. Y. Hsu. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 351(13):1296–1305, 2004.
26. O. Grün. Dissertationsarbeit: Vergleichende Bestimmung der Widerstandsindices in Niere und Milz beim Nierengesunden. Universität des Saarlandes, 2008.
27. O. Gulel, K. Soylu, S. Yuksel, M. Karaoglanoglu, K. Cengiz, M. Dilek, C. Hamiseyev, A. Kale, and N. Arik. Evidence of left ventricular systolic and diastolic dysfunction by color tissue Doppler imaging despite normal ejection fraction in patients on chronic hemodialysis program. *Echocardiography*, 25(6):569–574, 2008.
28. S. I. Hallan, J. Coresh, B. C. Astor, A. Asberg, N. R. Powe, S. Romundstad, H. A. Hallan, S. Lydersen, and J. Holmen. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*, 17(8):2275–2284, 2006.
29. S. I. Hallan, E. Ritz, S. Lydersen, S. Romundstad, K. Kvenild, and S. R. Orth. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 20(5):1069–1077, 2009.
30. G. H. Heine, B. Reichart, C. Ulrich, H. Köhler, and M. Girndt. Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant*, 22(1):163–170, 2007.
31. R. M. A. Henry, P. J. Kostense, G. Bos, J. M. Dekker, G. Nijpels, R. J. Heine, L. M. Bouter, and C. D. A. Stehouwer. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int*, 62(4):1402–1407, 2002.
32. C. A. Herzog, R. W. Asinger, A. K. Berger, D. M. Charytan, J. Díez, R. G. Hart, K.-U. Eckardt, B. L. Kasiske, P. A. McCullough, R. S. Passman, S. S. Deloach, P. H. Pun, and E. Ritz. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2011.
33. M.-J. Hung, N.-I. Yang, I.-W. Wu, C.-W. Cheng, M.-S. Wu, and W.-J. Cherng. Echocardiographic assessment of structural and functional cardiac remodeling in patients with predialysis chronic kidney disease. *Echocardiography*, 27(6):621–629, 2010.

34. R. Ikee, S. Kobayashi, N. Hemmi, T. Imakiire, Y. Kikuchi, H. Moriya, S. Suzuki, and S. Miura. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis*, 46(4):603–609, 2005.
35. M. Kasner, D. Westermann, P. Steendijk, R. Gaub, U. Wilkenshoff, K. Weitmann, W. Hoffmann, W. Poller, H.-P. Schultheiss, M. Pauschinger, and C. Tschöpe. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*, 116(6):637–647, 2007.
36. D. S. Keith, G. A. Nichols, C. M. Gullion, J. B. Brown, and D. H. Smith. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*, 164(6):659–663, 2004.
37. B. Krumme. Renal Doppler sonography – update in clinical nephrology. *Nephron Clin Pract*, 103(2):c24–c28, 2006.
38. C. S. P. Lam. Heart failure with preserved ejection fraction: invasive solution to diagnostic confusion? *J Am Coll Cardiol*, 55(16):1711–1712, 2010.
39. R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. S. Shanewise, S. D. Solomon, K. T. Spencer, M. S. J. Sutton, W. J. Stewart, C. Q. W. Group, A. S. of Echocardiography’s Guidelines, S. Committee, and E. A. of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 18(12):1440–1463, 2005.
40. A. S. Levey, J. Coresh, E. Balk, A. T. Kausz, A. Levin, M. W. Steffes, R. J. Hogg, R. D. Perrone, J. Lau, G. Eknoyan, and N. K. Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*, 139(2):137–147, 2003.
41. A. S. Levey, J. Coresh, T. Greene, J. Marsh, L. A. Stevens, J. W. Kusek, F. V. Lente, and C. K. D. E. Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease

Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*, 53(4):766–772, 2007.

42. R. J. MacIsaac, M. C. Thomas, S. Panagiotopoulos, T. J. Smith, H. Hao, D. G. Matthews, G. Jerums, L. M. Burrell, and P. M. Srivastava. Association between intrarenal arterial resistance and diastolic dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 7:15, 2008.
43. G. Manjunath, H. Tighiouart, H. Ibrahim, B. MacLeod, D. N. Salem, J. L. Griffith, J. Coresh, A. S. Levey, and M. J. Sarnak. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*, 41(1):47–55, 2003.
44. M. Masulli, M. Mancini, R. Liuzzi, S. Daniele, P. P. Mainenti, E. Vergara, S. Genovese, M. Salvatore, and O. Vaccaro. Measurement of the intrarenal arterial resistance index for the identification and prediction of diabetic nephropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 19(5):358–364, 2009.
45. S. Moghazi, E. Jones, J. Schroepple, K. Arya, W. McClellan, R. A. Hennigar, and W. C. O'Neill. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int*, 67(4):1515–1520, 2005.
46. W. Mullens, A. G. Borowski, R. J. Curtin, J. D. Thomas, and W. H. Tang. Tissue doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation*, 119(1):62–70, 2009.
47. P. Muntner, J. He, L. Hamm, C. Loria, and P. K. Whelton. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*, 13(3):745–753, 2002.
48. M. E. Murphy and M. E. Tublin. Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotic ex vivo rabbit kidney model. *J Ultrasound Med*, 19(5):303–314, 2000.
49. S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert, P. N. Marino, J. K. Oh, O. A. Smiseth, A. D. Waggoner, F. A. Flachskampf, P. A. Pellikka, and A. Evangelista. Recommendations

- for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 22(2):107–133, 2009.
50. C. S. Norris and R. W. Barnes. Renal artery flow velocity analysis: a sensitive measure of experimental and clinical renovascular resistance. *J Surg Res*, 36(3):230–236, 1984.
51. R. Nosadini, M. Velussi, E. Brocco, C. Abaterusso, A. Carraro, F. Piarulli, G. Morgia, A. Satta, R. Faedda, A. Abhyankar, H. Luthman, and G. Tonolo. Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Diabetes*, 55(1):234–239, 2006.
52. C. Ogata, T. Horio, K. Kamide, S. Takiuchi, and Y. Kawano. Association between left ventricular diastolic dysfunction and renal hemodynamic change in patients with treated essential hypertension. *Hypertens Res*, 26(12):971–978, 2003.
53. A. M. O’Hare, A. I. Choi, D. Bertenthal, P. Bacchetti, A. X. Garg, J. S. Kaufman, L. C. Walter, K. M. Mehta, M. A. Steinman, M. Allon, W. M. McClellan, and C. S. Landefeld. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 18(10):2758–2765, 2007.
54. T. Okura, M. Kurata, J. Irita, D. Enomoto, M. Jotoku, T. Nagao, M. Koresawa, S. Kojima, Y. Hamano, S. Mashiba, K.-I. Miyoshi, and J. Higaki. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. *J Nephrol*, 23(2):175–180, 2010.
55. T. Otsuka, M. Suzuki, H. Yoshikawa, and K. Sugi. Left ventricular diastolic dysfunction in the early stage of chronic kidney disease. *J Cardiol*, 54(2):199–204, 2009.
56. T. E. Owan, D. O. Hodge, R. M. Herges, S. J. Jacobsen, V. L. Roger, and M. M. Redfield. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 355(3):251–259, 2006.
57. N. I. Parikh, S.-J. Hwang, M. G. Larson, D. Levy, and C. S. Fox. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 102(1):47–53, 2008.

58. C. Parolini, A. Noce, E. Staffolani, G. F. Giarrizzo, S. Costanzi, and G. Splendiani. Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology*, 252(3):888–896, 2009.
59. W. J. Paulus, C. Tschöpe, J. E. Sanderson, C. Rusconi, F. A. Flachskampf, F. E. Rademakers, P. Marino, O. A. Smiseth, G. D. Keulenaer, A. F. Leite-Moreira, A. Borbély, I. Edes, M. L. Handoko, S. Heymans, N. Pezzali, B. Pieske, K. Dickstein, A. G. Fraser, and D. L. Brutsaert. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 28(20):2539–2550, 2007.
60. R. Pecoits-Filho and S. H. Barberato. Echocardiography in chronic kidney disease: diagnostic and prognostic implications. *Nephron Clin Pract*, 114(4):c242–c247, 2010.
61. M. Penicka, J. Bartunek, H. Trakalova, H. Hrabakova, M. Maruskova, J. Karasek, and V. Kocka. Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea: a pressure-volume loop analysis. *J Am Coll Cardiol*, 55(16):1701–1710, 2010.
62. L. J. Petersen, J. R. Petersen, U. Talleruphuus, S. D. Ladefoged, J. Mehlsen, and H. A. Jensen. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 12(7):1376–1380, 1997.
63. J. C. Peterson, S. Adler, J. M. Burkart, T. Greene, L. A. Hebert, L. G. Hunsicker, A. J. King, S. Klahr, S. G. Massry, and J. L. Seifter. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*, 123(10):754–762, 1995.
64. J. F. Platt, J. M. Rubin, and J. H. Ellis. Diabetic nephropathy: evaluation with renal duplex Doppler US. *Radiology*, 190(2):343–346, 1994.
65. J. F. Platt, J. M. Rubin, and J. H. Ellis. Lupus nephritis: predictive value of conventional and Doppler US and comparison with serologic and biopsy parameters. *Radiology*, 203(1):82–86, 1997.

-
66. R. Pontremoli, F. Viazzi, C. Martinoli, M. Ravera, C. Nicolella, V. Berruti, G. Leoncini, N. Ruello, P. Zagami, G. P. Bezante, L. E. Derchi, and G. Deferrari. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant*, 14(2):360–365, 1999.
67. J. Radermacher, A. Chavan, J. Bleck, A. Vitzthum, B. Stoess, M. J. Gebel, M. Galanski, K. M. Koch, and H. Haller. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*, 344(6):410–417, 2001.
68. J. Radermacher, S. Ellis, and H. Haller. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension*, 39(2 Pt 2):699–703, 2002.
69. J. Radermacher, M. Mengel, S. Ellis, S. Stuht, M. Hiss, A. Schwarz, U. Eisenberger, M. Burg, F. C. Luft, W. Gwinner, and H. Haller. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med*, 349(2):115–124, 2003.
70. U. Raff, B. M. W. Schmidt, J. Schwab, T. K. Schwarz, S. Achenbach, I. Bär, and R. E. Schmieder. Renal resistive index in addition to low-grade albuminuria complements screening for target organ damage in therapy-resistant hypertension. *J Hypertens*, 28(3):608–614, 2010.
71. M. D. Rifkin, M. E. Pasto, and B. B. Goldberg. Duplex Doppler examination in renal disease: evaluation of vascular involvement. *Ultrasound Med Biol*, 11(2):341–346, 1985.
72. E. Ritz and W. M. McClellan. Overview: Increased Cardiovascular Risk in Patients with Minor Renal Dysfunction: An Emerging Issue with Far-Reaching Consequences. *J Am Soc Nephrol*, 15(3):513–516, 2004.
73. P. J. Roderick, R. J. Atkins, L. Smeeth, A. Mylne, D. D. M. Nitsch, R. B. Hubbard, C. J. Bulpitt, and A. E. Fletcher. CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom. *Am J Kidney Dis*, 53(6):950–960, 2009.
74. C. Ronco, M. Haapio, A. A. House, N. Anavekar, and R. Bellomo. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 52(19):1527–1539, 2008.
75. G. A. Rose. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ*, 27:645–658, 1962.

76. M. Rosner, E. Abdel-Rahman, M. E. Williams, and A. S. N. A. G. on Geriatric Nephrology. Geriatric nephrology: responding to a growing challenge. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(5):936–942, 2010.
77. M. J. Sarnak, A. S. Levey, A. C. Schoolwerth, J. Coresh, B. Culleton, L. L. Hamm, P. A. McCullough, B. L. Kasiske, E. Kelepouris, M. J. Klag, P. Parfrey, M. Pfeffer, L. Raij, D. J. Spinosa, P. W. Wilson, H. B. P. R. C. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, Epidemiology, and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 108(17):2154–2169, 2003.
78. E. L. Schiffrin, M. L. Lipman, and J. F. E. Mann. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*, 116(1):85–97, 2007.
79. G. L. Smith, J. H. Lichtman, M. B. Bracken, M. G. Shlipak, C. O. Phillips, P. DiCapua, and H. M. Krumholz. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 47(10):1987–1996, 2006.
80. G. Splendiani, C. Parolini, L. Fortunato, A. Sturniolo, and S. Costanzi. Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome. *Clin Nephrol*, 57(1):45–50, 2002.
81. T. Sugiura and A. Wada. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 24(9):2780–2785, 2009.
82. T. Sugiura and A. Wada. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up. *Clin Exp Nephrol*, 15(1):114–120, 2011.
83. M. A. Tedesco, F. Natale, R. Mocerino, G. Tassinario, and R. Calabrò. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens*, 21(4):291–296, 2007.
84. M. Tonelli, N. Wiebe, B. Culleton, A. House, C. Rabbat, M. Fok, F. McAlister, and A. X. Garg. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*, 17(7):2034–2047, 2006.

85. P.-J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs, H. Adams, P. Amarenco, N. Bornstein, L. Csi-ba, M. Desvarieux, S. Ebrahim, M. Fatar, R. H. Hernandez, M. Jaff, S. Kownator, P. Prati, T. Rundek, M. Sitzer, U. Schminke, J.-C. Tardif, A. Taylor, E. Vicaud, K. S. Woo, F. Zannad, and M. Zureik. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*, 23(1):75–80, 2007.
86. M. E. Tublin, R. O. Bude, and J. F. Platt. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol*, 180(4):885–892, 2003.
87. M. E. Tublin, F. N. Tessler, and M. E. Murphy. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology*, 213(1):258–264, 1999.
88. R. S. Vasan and D. Levy. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*, 101(17):2118–2121, 2000.

Danksagung

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Gunnar Heine, der mir dieses interessante klinische Thema zur Verfügung stellte. Er führte mich nicht nur mit einer Begeisterung und Geduld in die Ultraschalldiagnostik ein, sondern stand mir zu jeder Zeit mit großem Engagement zur Seite. Jederzeit konnte ich auf seine geduldige Unterstützung zählen, auch in stressigen Situationen. Ich freue mich auch über die Förderung, meine Arbeit im Rahmen von Postervorträgen auf einigen Kongressen vorstellen zu dürfen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Danilo Fliser für die Möglichkeit, meine Promotionsarbeit an der Klinik für Innere Medizin IV zu fertigen.

Vielen Dank an die ärztlichen Mitarbeiter der nephrologischen Ambulanz, vor allem an Frau Dr. med. Yvonne Michaeli, Frau Dr. med. Jeanette Marell und Frau Dr. med. Sarah Seiler, die mir bei der Rekrutierung meiner Studienpatienten geholfen haben.

Danke an die Schwestern des nephrologischen Ambulanzteams. Ein besonderer Dank gilt Frau Marie Blinn, die mich bei der Durchführung der Studie unterstützte und mir in stressigen Momenten stets tatkräftig zur Seite stand.

Ein herzliches Dankeschön auch an Frau Martina Wagner und Herrn Adam Zawada vom nephrologischen Labor.

Allen Studienpatienten, danke für die Geduld, die Zeit und die Bereitschaft, an dieser Studie teilzunehmen.

Meinen Freunden vielen vielen Dank für die unendliche Hilfe und die moralische und seelische Unterstützung.

Ich danke ganz besonders meiner Familie für ihre Unterstützung und Geduld während meines Studiums und meiner Promotion. Ohne sie wäre dieser wichtige Abschnitt meines Lebens nicht möglich gewesen!

Publikationen

Die duplexsonographischen und echokardiographischen Ergebnisse dieser Arbeit sind in dem Manuskript

Does the measurement of the difference of resistive indices in spleen and kidney (DI-RISK) allow a selective assessment of chronic kidney injury?

OS Grün, E Herath, A Weihrauch, F Flügge, KS Rogacev, D Fliser and GH Heine

zusammengefasst, welches sich bei Einreichung der Promotionsarbeit in Revision bei dem Journal *Radiology* befindet.

Postervorträge

Die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurden auf folgenden Kongressen als Postervorträge angenommen:

55. Jahreskongress der Saarländisch-Pfälzischen Internistengesellschaft (SPIG) e.V.

24. – 26. Februar 2011, Neustadt an der Weinstraße

- Posterpreis in der Kategorie „Kardiologie/Nephrologie“

117. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

30. April – 4. Mai 2011, Wiesbaden

- Abstract veröffentlicht in *Der Internist* (Suppl1) 2011:
„Sind renale Widerstandsindizes Marker einer lokal-renalen Schädigung oder Spiegelbild extrarenaler Veränderungen? Detektion der diastolischen Dysfunktion als neue extrarenale Einflussgröße?“

A. Weihrauch, E. Herath, D. Fliser, G. Heine

3. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

10. – 13. September 2011, Berlin

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name	Anja Weihrauch
Geburtstag	24.09.1983
Geburtsort	Berlin-Spandau
Staatsangehörigkeit	deutsch
Adresse	Zweibrücker Straße 9 66424 Homburg/Saar

UNIVERSITÄTSAUSBILDUNG

05/2011	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2007 – 06/2008	Erasmus Auslandsstudium University of Kuopio, Finnland
03/2007	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2005 – 05/2011	Studium der Humanmedizin Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

BERUFS AUSBILDUNG

10/2005	Staatliche Prüfung zur Rettungsassistentin
10/2004 – 10/2005	Rettungsassistentenlehrgang Arbeiter-Samariter-Bund Mainz
07/2003 – 10/2003	Rettungssanitäterlehrgang Arbeiter-Samariter-Bund Mainz
07/2003 – 06/2004	Freiwilliges soziales Jahr Arbeiter-Samariter-Bund Mainz

SCHUL AUSBILDUNG

06/2002	Allgemeine Hochschulreife
1994 – 2002	Freiherr-vom-Stein Gymnasium, Berlin-Spandau
1990 – 1994	Lynar-Grundschule, Berlin-Spandau

NEBENTÄTIGKEITEN

07/2009 – heute	Studentischer Beirat , Lektorat medizinischer Fachliteratur UNI-MED Verlag AG
2006 – heute	Promotorentätigkeit , Aufklärung über Organspende Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Region Mitte
05/2005 – heute	Perfusionsdienst , studentische Assistenz Explantationsteam Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Region Mitte

07/2004 – 02/2010	Nebentätigkeit als Rettungssanitäterin/Rettungsassistentin Arbeiter-Samariter-Bund, Mainz
11/2004 – 01/2007	Technische Betriebsassistentin Bereich Aufnahme/Wiedergabe, Zweites Deutsches Fernsehen (ZDF), Mainz
12/2003 – 04/2005	Ausbildertätigkeit für Erste-Hilfe Arbeiter-Samariter-Bund, Mainz
02/2002 – 06/2003	Altenpflegehilfskraft Pflegeheim Birkholz, Berlin-Charlottenburg

1. Hatten Sie jemals Schmerzen oder Beschwerden in Ihrem Brustkorb?
O Ja
O Nein (*falls Nein, bitte Fragen 2-9 überspringen, weiter mit 10*)
2. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Bergangehen oder raschen Gehen?
O Ja
O Nein (*falls Nein, weiter mit Frage 9*)
O Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.
3. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?
O Ja
O Nein
4. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?
O Ich halte an oder laufe langsamer
O Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 9*)
Bei Benutzung von Nitrospray: „Ich halte an oder laufe langsamer“ ankreuzen.
5. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesem Schmerz oder diesen Beschwerden?
O Es kommt zu einer Erleichterung
O Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 9*)
6. Wie rasch?
O Innerhalb von 10 Minuten.
O Nicht innerhalb von 10 Minuten (*weiter mit Frage 9*).
7. Zeigen Sie mir bitte, wo die Schmerzen oder die Beschwerden lokalisiert sind.
O Sternum (oberes oder mittleres Drittel)
O Sternum (unteres Drittel)
O Linksseitige vordere Brustwand
O Linker Arm
(*alle Angaben notieren*)
8. Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonstwo?
O Ja (Notieren wo _____)
O Nein
9. Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über die Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über dreißig Minuten oder länger anhielt?
O Ja
O Nein
10. Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Bein?
O Ja
O Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)
11. Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?
O Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)
O Nein
12. Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?

- ☐ Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.
- ☐ Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein (*weiter Frage 19*)
13. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Bergangehen oder raschen Gehen?
- ☐ Ja
- ☐ Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)
- ☐ Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.
14. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?
- ☐ Ja
- ☐ Nein
15. Ist der Schmerz jemals während des Gehens verschwunden?
- ☐ Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)
- ☐ Nein
16. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?
- ☐ Ich halte an oder laufe langsamer
- ☐ Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 19*)
17. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesem Schmerzen oder diesen Beschwerden?
- ☐ Es kommt zu einer Erleichterung
- ☐ Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 19*)
18. Wie rasch?
- ☐ Innerhalb von 10 Minuten.
- ☐ Nicht innerhalb von 10 Minuten
19. Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt, eine Bypass-Operation oder eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen mittels Herzkatheter?
- ☐ Ja Details _____
- ☐ Nein
20. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die länger als 24 Stunden angehalten haben?
- ☐ Ja Details _____
- ☐ Nein
21. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die kürzer als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust über weniger als 24 Stunden?
- ☐ Ja Details _____
- ☐ Nein
22. Sind Ihre Halsschlagadern operiert oder mittels Katheter aufgedehnt?
- ☐ Ja Details _____
- ☐ Nein
23. Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern mittels Bypass operiert oder aufgedehnt (dies umfasst keine Krampfader-OP)?
- ☐ Ja Details _____
- ☐ Nein
24. Ist bei Ihnen eine bösartige Tumorerkrankung oder eine chronische Entzündungserkrankung, etwa eine chronische Darmentzündung oder eine chronische Leberentzündung bekannt?

- O Ja Details _____
- O Nein
25. Hatten Sie in den letzten fünf Tagen einen akuten Infekt?
- O Ja, ohne Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$ Details _____
- O Ja, mit Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$ Details _____
- O Nein
26. Haben Sie jemals geraucht?
- O Ja
- O Nein (*weiter mit Frage 31*)
27. Rauchen Sie aktuell?
- O Ja (*weiter mit Frage 29*)
- O Nein
28. Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht?
- _____
29. Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht?
- _____
30. Wie viele Päckchen haben Sie durchschnittlich am Tag über all diese Jahre geraucht?
- _____
31. Hat Ihr Vater oder Ihre Mutter einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor der 60. Lebensjahr erlitten?
- O Ja
- O Nein
32. Hat eines oder mehrere Ihrer Geschwister einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?
- O Ja
- O Nein
33. Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus bekannt?
- O Ja
- O Nein (*weiter mit Frage 35*)
34. Wie ist der Diabetes mellitus behandelt?
- O Insulin
- O blutzuckersenkende Tabletten
- O Diät
35. An wie vielen Tagen der Woche betätigen Sie sich mind. 30 min sportlich in einem Ausmaß, daß Sie ins Schwitzen kommen? (falls „0“, weiter Frage 37)
36. Welche Sportarten betrieben Sie hierbei mindestens einmal die Woche?
- _____
- 37a. Wie viele Stunden täglich schauen Sie unter der Woche (werktags, Mo-Fr) fern?
- _____
- 37b. Wie viele Stunden täglich schauen Sie am Wochenende (Sa-So) fern?
- _____

38a. Waren Sie zum Zeitpunkt der Blutentnahme über mindestens acht Stunden nüchtern (nüchtern schließt Nahrung und Kaffee aus)?

☐ Ja

☐ Nein

38b. Waren Sie zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung über mindestens acht Stunden nüchtern?

☐ Ja

☐ Nein

39. Seit wann ist bei Ihnen eine Nierenerkrankung bekannt?

40. Wenn Sie das letzte Jahr betrachten, wieviele Gläser Alkohol haben Sie durchschnittlich pro Woche, also von Montag bis Sonntag, getrunken? Wir betrachten 0,35 l Bier, 0,120 l (ein "Achtel") Wein oder 45 ml Spirituosen als ein Glas Alkohol.

Gesamt _____ Gläser

Bier _____ Gläser

Rotwein _____ Gläser

Weißwein _____ Gläser

Spirituosen _____ Gläser

41. Nehmen Sie regelmäßig (seit mindestens 14 Tagen täglich) oder gelegentlich (mindestens einmal in den letzten 14 Tagen) Medikamente oder Hormonpräparate wie die Pille ein?

☐ Ja

☐ Nein

42. Wie heißen diese Medikamente oder Hormonpräparate?

43. Dürfen wir in einem, drei und fünf Jahren mit Ihnen, Ihren Angehörigen und / oder Ihrem Hausarzt telefonischen Kontakt aufnehmen, um uns nach Ihrem Gesundheitszustand zu erkundigen?

Mit Patient ☐ Ja ☐ Nein Telefonnummer _____

☐ Ja ☐ Nein

Mit Angehörigen ☐ Ja ☐ Nein Name _____

Telefonnummer _____

☐ Ja ☐ Nein

Mit Hausarzt ☐ Ja ☐ Nein Name _____

Telefonnummer _____

☐ Ja ☐ Nein